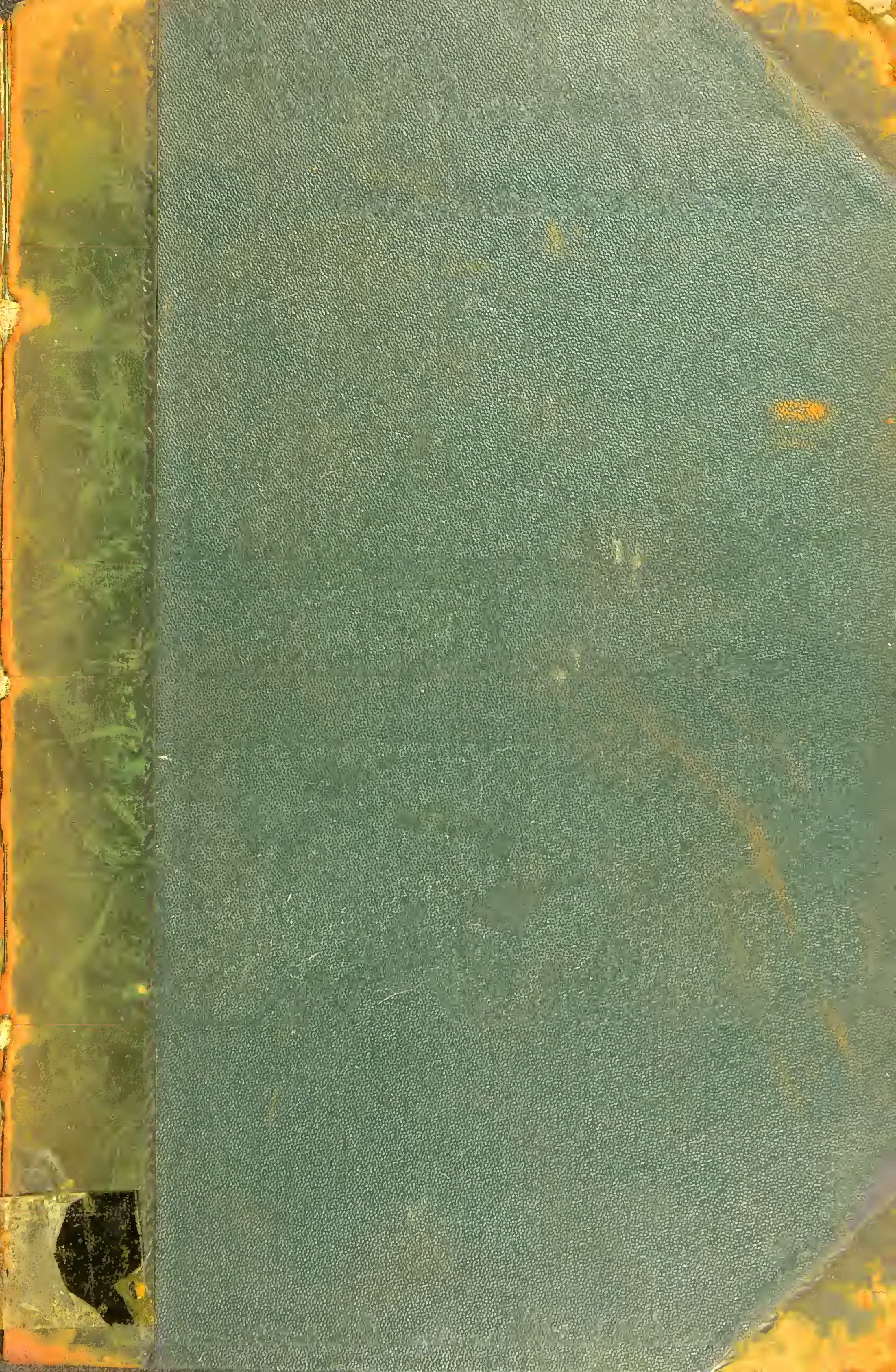
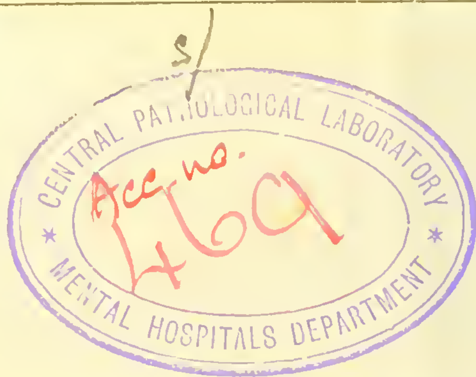
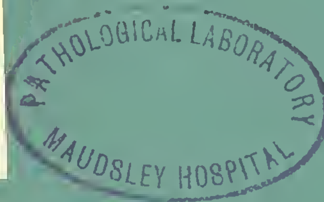



CENTRAL PATHOLOGICAL LABORATORY
MENTAL HOSPITALS DEPARTMENT
Acc. no.
469


PATHOLOGICAL LABORATORY
MAUDSLEY HOSPITAL


CENTRAL PATHOLOGICAL LABORATORY
MENTAL HOSPITALS DEPARTMENT

Normale und pathologische

Anatomie der Nervenzellen.



Normale und pathologische

Anatomie der Nervenzellen

auf Grund der neueren Forschungen

von

Prof. Dr. **A. GOLDSCHEIDER** und Dr. **E. FLATAU.**

Mit 8 Abbildungen im Text und 7 Tafeln.





BERLIN W. 35.

VERLAG VON FISCHER'S MEDICIN. BUCHHANDLUNG

H. KORNFELD.

1898.

Vorwort.

Indem wir unseren Fachgenossen eine Zusammenstellung der neueren Forschungen über die normale und pathologische Histologie der Nervenzellen vorlegen, sind wir nicht etwa der Ansicht, dass dieses Gebiet bereits einen Abschluss gefunden habe. Vielmehr ist hier Alles noch im Fluss und in der ersten Entwickelung. Allein es liegen bereits so zahlreiche und verstreute Mittheilungen aus verschiedenen Ländern vor, dass wir denjenigen, welche sich auf diesem modernsten Forschungsgebiete bethätigen wollen, ebenso wie den vielen Collegen, welche sich für dieses Gebiet interessiren und über dasselbe orientiren wollen, einen Dienst zu erweisen glauben, wenn wir eine zusammenhängende Darstellung des bisher vorhandenen Beobachtungsmateriales geben. Es liegt in der Natur der Sache, dass bei einem so neuen Gebiete manche Angabe und mancher Befund der weiteren Forschung gegenüber nicht Stand halten wird. Wir haben uns bemüht, bei unserer Darstellung kritisch zu Werk zu gehen; jedoch erschien es uns gerathen, bei der Neuheit und Unvollkommenheit unserer diesbezüglichen Kenntnisse in der Kritik nicht zu weit zu gehen, sondern jedenfalls einen kurzen Bericht allen Angaben widerfahren zu lassen.

Berlin, Februar 1898.

Die Verfasser.

Inhaltsverzeichniss.

2

Kapitel I.

Technik der Untersuchung.

Wenn unsere Kenntnisse über normale Structur der Nervenzellen und über pathologische Alterationen derselben sich wesentlich erweitert haben, so verdanken wir dies hauptsächlich der Einführung der Nissl'schen Untersuchungsmethode. Dieselbe gewährte uns einen tieferen Einblick in die histologischen Verhältnisse der normalen Nervenzelle und liess ausserdem, dank ihrer ausserordentlichen Empfindlichkeit, feine Veränderungen, welche sich früher auf Grund der Carmin-Färbungen unserem Auge entzogen hatten, erkennen.

Die Methode von Nissl besteht im Wesentlichen in folgenden Maassnahmen: Das frisch herausgenommene Rückenmark oder Gehirn wird kurze Zeit in toto in 96proc. Alkohol verbracht und dann in dünne Scheiben zerlegt. Diese Stückchen verbleiben dann 24 Stunden in 96proc. Alkohol, werden direkt mit Gummi oder Fischleim auf Kork aufgeklebt und geschnitten. Die Schnitte werden in die Farbeflotte übertragen (Methylenblau B 3,75; venetianische Seife 1,75; Wasser 1000,0) und in dieser so lange erwärmt, bis Bläschen mit hörbarem Geräusch platzen. Dann Differenzirung im Anilin-Alkohol, Uebertragen auf Deckglas und Abtrocknen mit Fliesspapier, Aufhellung mit Oleum Cajeputi, wiederum Abtrocknen mit Fliesspapier, rasches Begiessen mit Benzin und Einschliessung in Benzincolophonium.

Die Anwendung der Nissl'schen Methode bedarf einer gewissen technischen Uebung, und wir wollen hier einige Bemerkungen anknüpfen, welche von praktischem Nutzen für Diejenigen, die sich mit dieser Methode beschäftigen wollen, sein werden. Wir verfahren folgendermaassen:

1) Nachdem das Rückenmark aus dem Wirbelcanal herausgenommen ist, legen wir das ganze (wenn es erforderlich ist) oder

meistens nur ca. 2 cm. lange Stücke aus dem Hals-, Dorsal-, Lumbal- und Sacralmark in eine Schaale 96proc. Alkohols; auf den Boden der Schaale legen wir stets aus naheliegenden Gründen Watte oder Fliesspapier.

2) Nach Ablauf von 5—10 Minuten zerlegen wir die Stücke in 2—3 mm. dünne Scheiben. Da es oft (z. B. bei Amputations- oder Reizversuchen) von Bedeutung ist, zu wissen, welche Fläche der Scheibe die proximale und welche die distale ist, so betupfen wir die proximale Fläche der aus dem Alkohol herausgenommenen und mit Fliesspapier abgetrockneten Scheibe mit Tinte (das heisst machen einen bis mehrere Tintenpunkte mit der Stahlfeder). Dann werden die Scheiben in 96proc. Alkohol zurückgelegt und verbleiben in letzterem 24 Stunden. Wir bemerken gleich, dass auch 15—20 Stunden für die Fixirung der dünnen Rückenmarkscheiben genügen.

3) An den Scheiben wird mit einer feinen Pincette die Pia mater abgezogen (wie auch Nissl angiebt), und zwar verfährt man am besten, wenn man mit dieser Abziehung am sulcus longitudinalis beginnt. Man zerreisst hier die Pia und schält dieselbe nach der Seite hin mit Leichtigkeit ab. Die Stückchen kommen dann für kurze Zeit auf Fliesspapier (behufs Abtrocknung) und werden auf einen Kork, welcher mit einer ganz dünnen Schicht von Fischleim bedeckt ist, übertragen. Das Stückchen kann dabei mit dem Finger leicht gegen den Kork gedrückt werden, damit es besser und gleichmässiger anhaftet. Gleichzeitig betupft man den Kork mit 96proc. Alkohol.

Man vermeide dabei den Fehler, zuviel Fischleim oder Gummi zu nehmen, — was beim Schneiden stört.

4) Die Korke mit den aufgeklebten Stücken kommen in 96proc. Alkohol; schon nach einer halben Stunde können die Stücke geschnitten werden.

5) Die Schnitte (10—20 μ) werden in die mit oben angegebener Methylenblaulösung gefüllte Uhrschaale übertragen. Wir bemerken hier ausdrücklich, dass die speciell zu diesem Zwecke von uns vorgenommenen Versuche uns gezeigt haben, dass es nicht nöthig ist, die Flüssigkeit bis zu „Bläschenplatzen“ zu erhitzen. Bekanntlich tauchen hierbei die Schnitte unter, rollen sich stark u. s. w., Uebelstände, welchen verschiedene Autoren durch irgend eine Modification abzuhelfen versuchten. Diese Modificationen aber halten wir für überflüssig, aus dem einfachen Grunde, weil auch eine leichte Erwärmung (etwa bis sich Dampf zeigt) genügt, um

völlig gute Präparate zu erhalten. Wir haben die Bilder mit einander verglichen, welche man bei dieser leichten Erwärmung und bei der Erhitzung erhält, und haben dabei keine wesentlichen Unterschiede constatiren können.

Wir verfahren folgendermaassen: Die Schnitte verbleiben kurze Zeit in der wie oben angegeben erwärmten Färbeflotte, in welcher sie auf der Oberfläche schwimmen, und werden dann in die Schaale mit Anilinölalkohol (1 Anilinöl in 9 Alkohol 96 proc.) übertragen. Hier verbleiben sie $1^1/_2$—1 Minute, werden zum zweiten Male in die leicht erwärmte Farbeflotte auf kurze Zeit übertragen, um dann wiederum in Anilinalkohol zu kommen. Die Nissl'schen Zellkörperchen erscheinen dabei gut tingirt. Sicht man schon bei den ersten Schnitten, dass die weisse Substanz mitgefärbt ist, so lasse man die schon tingirten (event. auch die übrigen, noch nicht gefärbten) Schnitte mehrere Stunden in 96 proc. Alkohol und färbe dann zum zweiten Male (bez. zum ersten Male).

6) Die Schnitte kommen in mehrere Schaalen mit Anilinalkohol, bis sie keine Farbenwolken mehr abgeben. Dann erfolgt Uebertragung auf den Objektträger und Abtrocknung mit Fliesspapier. Eine starke Abtrocknung mit feinem (nicht grobkörnigem) Fliesspapier ist eine unablässige Vorbedingung für die Haltbarkeit der Präparate. Wir trocknen die Schnitte mit dem feinen Fliesspapier in der Weise ab, dass wir mit dem Daumen fest und ziemlich lange das Papier gegen den Objektträger drücken. Die Schnitte erhalten bei diesem Abtrocknen ein weissliches Aussehen (wie etwa hartes Paraffin).

7) Die so abgetrockneten Schnitte werden kurz mit Cajeputöl übergossen, rasch abgetrocknet, mit Benzin begossen, über die Flamme gehalten, bis das Benzin verdunstet ist, und in Benzincolophonium eingebettet.

Wenn nach Verlauf von einiger Zeit sich Krystalle im Präparat bilden, so schafft man dieselben durch ein vorsichtiges Erwärmen über der Flamme fort.

Die Stücke kann man auch zuerst in starker Formollösung (10—20 proc. des käuflichen Formalins) 1—2 Tage halten und dann in 96 proc. Alkohol nachhärten lassen.

Anstatt in Methylenblaulösung kann man auch die Schnitte mit Thionin (concentrirte wässerige Lösung) färben. Die Thioninfärbung kann besonders für die in Celloidin eingebetteten Stücke gute Dienste leisten. Die Schnitte verbleiben in dieser Lösung etwa 5 Minuten, ohne dass die Flüssigkeit erwärmt zu werden

1*

braueht. Ausserdem kann man die Nissl'sehen Zellkörperchen durch Färbung mit Eisenhaematoxylin naeh M. Heidenhain, ferner mit Fuchsin, Safranin u. a. zur Ansieht bringen.

In der allerletzten Zeit empfahl v. Lenhossék folgende augenseheinlich sehr gute Procedur:

Die Stüeke des Centralnervensystems oder die Spinalganglien (letztere stets der Länge naeh durchschnitten) werden in eoneentrirter Sublimatlösung während 24 Stunden fixirt. Dann werden dieselben in Alkohol von steigender Concentration nachgehärtet und behutsam in Paraffin (unter Benutzung von Chloroform) eingebettet und geschnitten. Die Schnitte werden (naeh der Gullandschen Methode) mit Wasser auf den Objektträger aufgeklebt und mit Xylol und Jodalkohol vom Paraffin befreit. Sie werden dann mit einer eoneentrirten wässerigen Toluidinblaulösung nur einige Seeunden lang gefärbt. Die Nissl'schen Zellkörperehen werden dabei dunkelblau gefärbt. Hierauf kann man die Sehnitte mit Eosin (concentrirter Alkohollösung) oder naeh Held mit Erythrosin (eoncentrirter wässeriger Lösung) naehfärben. Man übergiesst das Präparat damit, taucht es aber sofort, fast in derselben Seeunde, in Wasser ein; geht man hierbei nicht sehnell genug zu Werke, so wird das Toluidinblau dureh den sauren Farbstoff ganz verdrängt (v. Lenhossék). Die weitere Differenzirung u. s. w. wie oben (in Alkohol, rasch zu verfahren, damit nicht zu viel Toluidinblau entweiehe!).

Alle diese Methoden dienen hauptsächlieh der Darstellung der färbbaren Substanz der Nervenzelle (der sogen. Nissl'schen Zellkörperchen). Die folgenden von Flemming und Held angegebenen Proceduren sollen aueh die Zwischen- resp. Grundsubstanz zur Darstellung bringen:

Flemming benutzt für die Untersuchung der Nervenzellen Chromsäure, Chromosmiumessigsäure und besonders coneentrirtes Sublimat als Fixirungsmittel. Von Färbungen wurden von ihm ausser Saffranin und Gentiana besonders M. Heidenhain's Eisenhaematoxylin angewandt, endlich Sublimatpräparate auch progressiv (also ohne jedes Wiederausziehen der Farbe) mit Delafieldsehem Haematoxylin gefärbt.

Was dabei speeiell die **Fäden (Fibrillen)** anbetrifft, so praesentiren sieh dieselben am deutliehsten an Sublimat-Eisenhaematoxylin-Präparaten (nach M. Heidenhain)*), die in der Eisen-

*) M. Heidenhain. Festschrift für v. Kölliker, 1892, Leipzig, und Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie 1896, Bd. XIII, H. 2.

lösung so weit wieder ausgezogen sind, dass sie blass-blaugrau aussehen. Auch treten diese Fäden deutlich hervor bei Sublimatpräparaten mit progressiver Haematoxylinfärbung. Man kann diese Fädchen, nach Flemming, zwar auch an dickeren Schnitten sehen, thut aber besser, nur wenige Mikren dicke Schnitte zu diesem Zweck zu benutzen. Die Fäden kommen nach Flemming auch dann zum Vorschein, wenn man beispielsweise die Spinalganglien etwa 3 Tage in 90procentigem, allmählich verstärktem Alkohol härtet, dann nach einer Paraffin- oder Celloidineinbettung schneidet und die Schnitte einige Stunden mit dünnem Delafield'schen Haematoxylin färbt. An solchen Präparaten treten diese Fäden deutlich zu Tage, sie erscheinen aber blasser als an den Sublimatpräparaten.

Um die **Nissl'schen Zellkörperchen zugleich mit der Zwischen- resp. Grundsubstanz** zur Darstellung zu bringen, benutzte Held folgende Doppelfärbung mit Erythrosin und Methylenblau B. Die auf den Objektträger mit dünnem Alkohol aufgeklebten Paraffinschnitte (10—1 μ) werden zuerst mit einer Erythrosinlösung (1 gr Erythrosin pur., 150 aq. dest., 2 Tropfen Eisessig) unter leichtem Erwärmen mehrere Minuten lang gefärbt (bis auch die dünnsten Schnitte intensiv gefärbt erscheinen), dann kurz mit Wasser ausgewaschen und mit einer erwärmten Methylenblaulösung naehgefärbt. Diese Methylenblaulösung hat Held zusammengesetzt aus einer wässerigen Acetonlösung 1 : 20 und der von Nissl angegebenen Lösung (Methylenblau B 3,75, Sapon. venet. 1,75, Wasser 1000) zu gleichen Theilen. Mit dieser Acetonmethylenblaulösung werden die durch Erythrosin vorgefärbten Schnitte so lange unter starkem Erwärmen gefärbt, bis jeder Aeetongeruch verschwunden ist. Dann lässt man die Objektträger mit der aeetonfrei gewordenen Methylenblaulösung völlig erkalten und differenzirt mit einer $^1/_{10}$proc. Alaunlösung (für feinere Schnitte von 1 μ $^1/_{20}$proc. Alaunlösung), bis der Schnitt wieder röthlich erscheint. Je nach der Dicke der Schnitte nimmt diese Differenzirung einige Secunden bis wenige Minuten in Anspruch. Kurzes Abspülen in Wasser, Entwässern in absolut. Alkohol (möglichst schnell), Aufhellen in Xylol und Einschluss in Benzineolophonium. Bei dieser Doppelfärbung erscheinen die Nissl'sehen Zellkörperchen blau und leicht violett, die Zwisehensubstanz leuchtend roth. Roth gefärbt ist ferner die Kernmembran sowie die Kernmasse, blau das Kernkörperchen, die Nebennueleolen violett. Zur Fixirung von Stüeken des Centralnervensystems wendet Held Pikrinschwefelsäure an. Er

lässt die Lösung 24 Stunden einwirken, wäscht entweder in fliessendem Wasser aus oder bringt die Stücke zunächst in 20proc. Alkohol und dann in von 10 zu 10 Procent steigenden Alkohol bis zur vollständigen Entwässerung. Dann mehrere Alkoholxylolmischungen und Paraffineinbettung. Statt Alkohols kann man auch mit Vortheil Acetonlösungen anwenden (aus absolutem Aceton bringt man die Stücke durch drei Acetonxylolmischungen in erwärmtes Xylol, dann in Xylolparaffin und endlich in reines Paraffin).

Für die Darstellung der **Kerne** werden Rubin S., Eosin, Ehrlich-Biondi'sches Gemisch und Haematoxylin angewandt. Das „Kerngerüst" erscheint, nach v. Lenhossék, nicht als Faserwerk, sondern in Form von ungleichmässig ausgesponnenen Zügen einer blassen, zarten Substanz, überall mit körnigen Verdichtungen besetzt. Klarere Bilder dieses Kerngerüstes erhielt v. Lenhossék bei Anwendung des Eisenhaematoxylins. Für die Färbung des Kerns des Zellkörperchens kann man ferner die oben angegebenen Doppelfärbungen mit Toluidinblaueosin (v. Lenhossék) oder Erythrosin-Methylenblau (Held) empfehlen.

Levi wendet zu diesem Zwecke Fixirung mit Hermann'scher Flüssigkeit*) an, und färbt die Schnitte theils mit Biondi'schem Gemisch, theils mit Dreifachfärbung Safranin-Fuchsin-Methylgrün.

---

*) 1proc. Platinchlorid-Lösung und zwar 15 Theile, 2proc. Osmiumsäure 4 Theile und Eisessig 1 Theil. Kleine Stückchen bleiben in diesem Gemisch 1—2 Tage, dann werden sie sorgfältig ausgewaschen und langsam erhärtet.

Kapitel II.

Die normale Structur der Nervenzellen.

Der feinere Bau des Zellkörpers und der Fortsätze.

Nicht lange ist die Zeit vorüber, wo man sich damit begnügte, in den Nervenzellen einen körnig fibrillären oder rein fibrillären Bau anzunehmen (Remak, Schultze, Ranvier, Kronthal, Dogiel u. A.). Auf Grund seiner Färbungsmethode ist Nissl zu der wichtigen Thatsache gekommen, dass die Nervenzelle ein Sammelbegriff ist, welcher viele Formen von Nervenzellen umfasst, die alle morphologisch wohl zu charakterisiren sind und sich von einander mehr oder weniger unterscheiden. Untersucht man die Nervenzellen mit dieser Nissl'schen Methode, so sieht man, dass der Zellleib aus einer **geformten** und einer **nicht geformten** Substanz besteht. Vgl. Fig. 1 und Tafel VI, Fig. 1. Die geformte Substanz tritt in Form von kleineren (Körner und Fäden) oder grösseren (Spindeln, Kegeln, Kappen) Gebilden auf, die in verschiedenen Nervenzellen verschiedene, aber wohl charakterisirte Anordnung (netz-, streifenförmig u. s. w.) zeigen und somit einer bestimmten Nervenzelle ein typisches morphologisches Gepräge geben. Auf Grund dieser Ergebnisse kam Nissl zu folgender Nomenclatur, die für die Aufklärung verschiedener physiologischer und pathologischer Erscheinungen, besonders auf dem Wege des Experiments, noch viel zu wenig gewürdigt worden ist; zu einem gewissen Theil hat wohl die etwas schwer zu handhabende griechische Nomenclatur abschreckend gewirkt.

Nissl theilt alle Zellen des Centralnervensystems in zwei grosse Gruppen: die I. Gruppe umfasst die Zellen, deren Zellleib gross und wohl ausgeprägt ist und den Kern vollständig umgiebt — „somatochrome Nervenzellen“; in die II. Gruppe gehören diejenigen Zellen, bei welchen der Zellleib nur klein ist, während der Kern

in dem Bilde der Zelle dominirt. Wenn der Kern die Grösse eines Leucocyten erreicht, so heissen die Zellen „cytochrome Nervenzellen“ oder „Körner“; wenn der Kern aber nur die Grösse der Nervenzellenkerne besitzt (und jedenfalls grösser als die Neurogliakerne ist), so heissen die Zellen „karyochrome Nervenzellen“ oder „Kernzellen“. Da die somatochromen Zellen, zu denen der weitaus

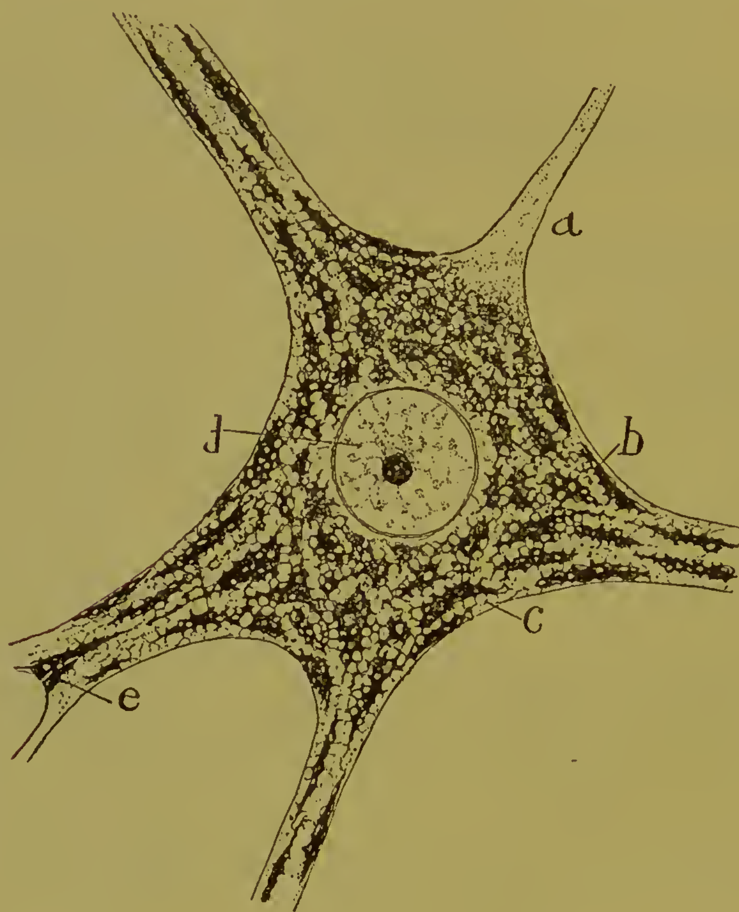


Fig. 1.
Motorische Zelle aus dem Rückenmark des Kaninchens.
Objectiv 1,60 (Zeiss).
a — Axencylinder, *b* — Chromatinscholle, *c* — Spongioplasma,
d — Kernnetz, *e* — Verzweigungskegel (nach Ramón y Cajal).

grösste Theil der Nervenzellen gehört, wie gesagt, verschiedene, aber typische Anordnung der geformten Substanz zeigen, so kann man diese Zellen in vier Haupttypen theilen: Typus der netzförmigen Anordnung (arkyochrome Nervenzellen), — der streifenartigen Anordnung (stichochrome Nervenzellen), — der netzförmig streifenartigen Anordnung (arkyostichochrome Nervenzellen, — und der Körnchenanordnung (gryochrome Nervenzellen).

Bei jedem dieser Typen können die Gebilde der geformten Substanz entweder dicht oder weiter entfernt von einander gelagert sein und somit verschiedene Dichtigkeitszustände einzelner Nervenzellen bestimmen (pyknomorpher, para- und apyknomorpher Zustand).

An dieser im Jahre 1895 vorgeschlagenen Nomenclatur hält Nissl auch jetzt in seiner neuesten Arbeit fest. Er sagt aber, dass die Praxis ihn darüber belehrt hat, dass diese Nomenclatur den realen Verhältnissen zu wenig Rechnung trägt. Denn abgesehen von den motorischen Zellen und einigen wenigen namentlich spindelförmigen Zellen giebt es keine rein stichochromen Zellen. Das Gleiche gilt von den rein gryochromen Zellen, die relativ selten in ihrem reinen Strukturbau auftreten. Ferner bemerkt Nissl, dass die Aufstellung von arkyostichochromen Typen keine besonders glückliche war, nicht etwa, weil man solche Typen nicht finde, sondern weil diese Bezeichnung es „der Willkür des Einzelnen anheimgiebt, ob er eine Zelle noch als arkyochrom oder schon als arkyostichochrom einreihen soll, und weil wir jetzt wissen, dass die Anordnung der grösseren Netzknoten in Reihen in erster Linie von dem Verlaufe der ungefärbten Bahnen abhängig ist und daher als ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal nicht angesehen werden darf“. Auf Grund dieser Betrachtungen meint Nissl richtiger zu handeln, wenn er den arkyostichochromen Typus ganz fallen lässt. Dagegen hat sich der arkyochrome (netzförmige) Typus als voll und ganz gerechtfertigt erwiesen, indem die weitaus grösste Anzahl der Nervenzellen gerade diesem Typus angehört. Die in arkyochromem Typus erscheinenden ungefärbten hellen Räume nennt Nissl Maschen oder Maschenräume des Netzwerks, die diese Räume begrenzenden färbbaren Gebilde werden als Netzwerkbalken oder Gerüstbalken und die Orte, wo diese Balken zusammenstossen und sich durchkreuzen, als Netzwerk- oder Gerüstknoten bezeichnet. Dabei kann dieser arkyochrome Typus in den verschiedenartigsten Formen erscheinen.

Auf Grund der Erwägungen und Erfahrungen praktischer Natur, welche Nissl in den letzten Jahren gesammelt hat, meint dieser Forscher, dass die Eintheilung der somatochromen Zellen in arkyochrome, stichochrome und gryochrome deshalb praktisch nicht zu verwerthen sei, weil die beiden letzten Zellentypen nur sehr wenige Zellen umfassen, während die Mehrzahl der Zellen sich in den einen Typus der arkyochromen Zellen zusammendrängen und weil ausserdem noch Zellen vorhanden sind, die sich in keinen der

bisher bekannten Typen einreihen lassen. Deshalb schlägt Nissl neuerdings folgende Eintheilung der somatochromen Zellen vor:

1) in die Gruppe der stichochromen Zellarten,
2) in die Gruppe der gryochromen Elemente,
3) in eine noch näher zu bezeichnende Gruppe, welche jene Zellen enthält, die sich in die bisher aufgestellten strukturellen Typen nicht rubriciren lassen,
4) in die Gruppe der arkyochromen Nervenzellenarten, welche aber hinwieder in eine grosse Anzahl von noch aufzustellenden Untergruppen zerfällt.

Wir wollen ausdrücklich betonen, dass diese Eintheilung der Nervenzellen nach denjenigen mikroskopisch zu Tage tretenden Bildern geschehen ist, welche bei Anwendung der Alkoholmethylenblaumethode entstehen, d. h. auf Grund der morphologischen Verhältnisse der sogen. chromatophilen (geformten) Substanz, die allein bei dieser Methode deutlich erkennbar werden.

Die wichtige Frage, ob man sich diese verschiedenen, aber ganz beständigen morphologischen Strukturverhältnisse mit der Localisation oder mit der Funktion verknüpft denken soll, konnte Nissl in dem Sinne entscheiden, dass man je einen Typus in der Anordnung der geformten Substanz in den Zellen der Vorderhörner (und der motorischen Hirnnervenkerne), ferner in den Spinalganglien, in den Purkinje'schen Zellen der Kleinhirnrinde u. s. w. aufstellen kann. Was den Zusammenhang zwischen dem Typus der Anordnung der Schollen der geformten Substanz (Nissl-Körper nach Held, chromatophiler Elemente nach Marinesco u. A., Nissl'scher Zellkörperchen nach uns u. s. w.) und der Funktion der Nervenzellen betrifft, so konnte Nissl die Thatsache feststellen, dass die parallelstreifige Anordnung in den Zellen auftritt, die eine motorische Funktion haben (Vorderhornzellen, Zellen der motorischen Hirnnervenkerne, Pyramidenzellen der motorischen Hirnrindenregion). Bis zu diesem Punkt, sagt Nissl, führt uns die anatomische Erkenntniss. Weiter lässt sie uns — vorläufig — im Stiche. Der Grund dafür liegt zum grossen Theil in der Thatsache, dass nur wenige Abschnitte oder Gebilde des Centralnervensystems eine relativ einfache Construction zeigen. Zu diesen gehören beispielsweise die motorischen Zellgruppen, die man in dem Vorderhorn des Rückenmarks oder in den motorischen Kernen des Hirnstamms, ferner in den sensiblen Spinalganglien findet. Sonst zeigen die verschiedenen Theile des Centralorgans eine

Gliederung complicirtester Art. Man gedenke nur des verwickelten Aufbaues der Hirnrinde, welche aus ganz verschiedenen Zellarten zusammengesetzt ist. Nissl will damit nicht eine gewisse Berechtigung den physiologischen Bestrebungen absprechen, welche auf eine flächenhafte Localisation der Grosshirnrindenfunctionen abzielen. Es sei zweifellos, dass man in einem bestimmten Gebiete der Hirnrinde (motorische Region) ausschliesslich Zellen mit den oben bezeichneten Typen der motorischen Zellen auffindet. Ebenfalls finde man im Hinterhauptslappen Nervenzellen, die wir im Stirnhirn nicht antreffen. Damit sei aber die Sachlage keineswegs erschöpft. „Eine andere Zellart, die ihrem Bau nach ziemlich den motorischen Zellen verwandt ist, findet sich nicht nur in jenem scharf abzugrenzenden Rindenbezirke, der die motorischen Zellen enthält, sondern bevölkert eine viel grössere, eine ganz enorme Fläche des Cortex. Es darf vor Allem nicht übersehen werden, dass die Rinde einen Schichtenbau besitzt, dass die Bewohner der einzelnen Schichten Angehörige durchaus verschiedener Zellarten sind, dass aber keineswegs immer in einer und derselben Schicht nur Zellen derselben Bauart anzutreffen sind, und endlich, dass die flächenhafte Gruppirung der verschiedenen Zellencomplexe innerhalb der einzelnen Schichten keineswegs in der Weise zusammenfällt, dass wenn an einem Punkte z. B. der unteren Schichten die Zellen wechseln, am entsprechenden Punkte der oberen Schichten auch die Zellen durch andere ersetzt werden.“ Ebenso wie die Hirnrinde aus Zellen von ganz verschiedenen Bauarten zusammengesetzt ist, zeigt auch die Mehrzahl aller grauen Herde ein analoges Verhalten. Wenn man bedenkt, dass alle diese Abschnitte des Centralorgans im engsten Zusammenhange mit einander stehen, wenn man sich ferner erinnert, dass die funktionelle Bedeutung der meisten Abschnitte des Centralnervensystems noch völlig unklar ist, so wird man wahrlich Grund genug finden, die enormen Schwierigkeiten in der Aufstellung „funktioneller Zelltypen“ je nach ihrer Bauart zu begreifen. Trotz alledem hält Nissl an seiner Hypothese der specifischen Funktionen der verschiedenen Nervenzellenarten fest und führt auch als Stütze die Thatsache an, dass einerseits die verschiedenen Gifte die gleiche Zellart in verschiedener Weise verändern und andererseits ein und dasselbe Gift den verschieden gebauten Nervenzellenarten gegenüber sich verschieden verhält. Diese Verhältnisse werden noch weiter unten gelegentlich der Besprechung der

Zellenveränderungen bei Einwirkung von Giften näher besprochen werden.

Die im mikroskopischen Bilde bei Anwendung der Nissl'schen Methode auftretenden Körper der geformten Substanz erscheinen bei schwächeren Vergrösserungen, namentlich wenn man dickere Schnitte betrachtet, als compacte Schollen, Spindeln, Kappen u. s. w. Schon Quervain aber hat bei Beschreibung der Vorderhornzellen von Hunden und Katzen darauf hingewiesen, dass diese chromatophilen Gebilde bei Oelimmersion unregelmässige, zackige Ränder zeigen, als ob sie aus feinsten Körnchen beständen. Auch v. Lenhossék giebt an, dass man an einer kleinen Anzahl von Schollen diesen discontinuirlichen Aufbau aus feinsten Körnchen nachweisen kann, meint aber dann, dass man dieser Vermuthung Quervain's für sämmtliche Schollen nicht beistimmen könne. Marinesco giebt gleichfalls an, dass die Chromatinkörper aus färbbaren Körnchen bestehen, welche durch eine achromatische Substanz mit einander verklebt sind. Speciell mit dem feinsten Aufbau und auch mit den chemischen Eigenschaften dieser Nissl'schen Zellkörperchen (chromatophilen Elemente) hat sich Held beschäftigt. Letzterer hat die Nisslsche Methode modificirt und in der oben S. 5 beschriebenen Doppelfärbung angewandt. Ferner verfertigte Held ganz dünne (bis 1 μ) Paraffinschnitte und konnte dadurch die strukturellen Feinheiten der Schollen genau studiren. Held kommt nun zu dem Resultat, dass die Nissl'schen Zellkörperchen Haufen kleinster Körnchen darstellen, er bestätigt somit die von Quervain ausgesprochene Meinung. An den Zellen der Vorderhörner, in den motorischen Kernen des Hirnstammes, in den Purkinjeschen Zellen, im rothen Haubenkern u. a. konnte Held diesen granulären Aufbau der einzelnen Schollen constatiren. Bei Anwendung von starken Vergrösserungen erscheinen die Nissl'schen Zellkörperchen auf 2—1 μ Schnitten exquisit granulär, als Complexe von ausserordentlich feinen Körnchen, welche in eine gerinnselartige violett gefärbte Masse eingebettet sind. Sonach sind in den Nissl'schen Zellkörperchen, nach Held, zwei Bestandtheile zu unterscheiden: ein granulärer und ein gerinnselartiger. Ausserdem können in diesen Zellkörperchen noch Vacuolen auftreten (s. Fig. 1).

Was stellen eigentlich die Nissl'schen Zellkörperchen dar? Sind es Kunstprodukte oder intra vitam existirende, praeformirte Gebilde?

Diese Frage ist bis jetzt in einer befriedigenden Weise noch nicht beantwortet. Für die Untersuchung der pathologischen Veränderungen kommt es nun weniger auf die strenge Lösung jener theoretischen Frage, als vielmehr darauf an, ob man bei ganz bestimmten Bedingungen ganz constante mikroskopische Bilder bekommt. Darüber darf aber kein Zweifel sein, dass die Nissl-sche Methode diesem Postulat entspricht. Nissl sagt darüber Folgendes: „Die Erkenntniss, dass die weitaus grösste Mehrzahl der Nervenzellen eines in einer bestimmten Weise getödteten gesunden Thieres unter bestimmten Voraussetzungen sich in einem constanten mikroskopischen Bilde präsentirt, führte mich zu dem Begriff des Nervenzellenäquivalents. Unter diesem verstehe ich das mikroskopische Bild der im Gewebe vorhandenen Nervenzellen des in einer bestimmten Weise getödteten Thieres, das sich bei einer bestimmten Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen erfahrungsgemäss mit einer gesetzmässigen Constanz ergiebt. Ich frage also nicht, wie sieht die gesunde Nervenzelle des lebenden oder des todten Gewebes aus, sondern rechne gewissermaassen mit einer constanten Grösse, d. h. mit der Aequivalenzform der gesunden Nervenzelle des todten Gewebes". Bei dieser Voraussetzung bedeutet selbstverständlich jede Abweichung vom normalen Aequivalentenbild der Nervenzelle eine Veränderung der letzteren, und dies ist für die Beurtheilung der Zellveränderungen sowohl bei verschiedenen physiologischen funktionellen Zuständen, wie auch bei pathologischen Alterationen von maassgebender Bedeutung.

Mit der oben aufgeworfenen, rein theoretischen, für die histopathologische Forschung ziemlich gleichgültigen, für die rein anatomische aber sehr wichtigen Frage hat sich besonders Held befasst. Auf Grund von ausgiebigen mikroskopisch - chemischen Untersuchungen kommt Held zu dem Resultat, dass die Nissl'schen Zellkörperchen keine in der lebenden Nervenzelle existirenden Gebilde sind. Sie stellen vielmehr nach Held die durch Fixirungsmittel gefällten Stoffe dar. Als Hauptstütze dieser Auffassung diente die Beobachtung, dass Held in den ganz frisch, sofort nach dem Tode untersuchten Nervenzellen die Nissl'schen Zellkörperchen nicht entdecken konnte. Dieselben traten erst unter dem Einfluss der hinzugefügten Fixirungsmittel auf. Die

Nissl'schen Zellkörperchen sind, nach Held, unlöslich in dünnen wie concentrirten Mineralsäuren, in Eisessig, in kochendem Alkohol, in kaltem wie in kochendem Aether und Chloroform. Sie sind dagegen leicht löslich in verdünnten wie concentrirten Laugen schon bei Zimmertemperatur.

Die Nissl'schen Zellkörperchen stellen somit nach Held die im lebenden alkalischen oder neutralen Protoplasma der Nervenzelle gelöst vorkommenden Stoffe dar, welche somit in ganz frischen Nervenzellen unsichtbar sind. Sie werden als Zellkörperchen sichtbar entweder nach einem längeren Zeitraum, wo das Zellprotoplasma sauer geworden ist, oder nach Zusatz von Fixirungsmitteln. Sie können dann auch durch entsprechende Färbungen der mikroskopischen Beobachtung zugänglich gemacht werden.

Diese Meinung Held's beruht also zum grössten Theil auf der von ihm angegebenen Beobachtung, dass man die Nissl'schen Zellkörperchen in ganz frischen Nervenzellen nicht sieht. Dem gegenüber behauptet v. Lenhossék, dass er die Körner des Zellprotoplasmas, wenigstens in den Spinalganglienzellen, auch an den frischen, gleich nach dem Tode ohne jeden Zusatz unter das Mikroskop gebrachten Zellen deutlich gesehen hat. Weiterhin weist v. Lenhossék darauf hin, dass sich diese Gebilde bei ganz verschiedenen Fixirungsmethoden immer in derselben typischen Form zeigen, ferner dass sie bei einzelnen Thiergattungen gewisse ausgesprochene constante morphologische Verschiedenheiten aufweisen, was ebenfalls nicht für die Auffassung dieser Gebilde als Kunstprodukte spricht.

Nach Marinesco wird die Grösse und Form der Nissl'schen Zellkörperchen durch die Fächer des Spongioplasma bestimmt (s. unten). Dieser Autor sieht also die Chromatinschollen als präformirt an. Er betrachtet sie übrigens als Kraftquelle. Sie sollen aus einer Substanz von hoher chemischer Spannung bestehen. Marinesco meint, dass nervöse Erregung beim Passiren der Nervenzelle eine Verstärkung erfahre, die Nervenzelle sei eine Energie-Quelle; und diese Eigenschaft verdanke sie den Nissl'schen Zellkörperchen, welche er deshalb als Kinetoplasma bezeichnet.

Wie man sieht, ist die anatomische Frage nach dem Wesen der Nissl'schen Zellkörperchen noch nicht abgeschlossen.

Wie die Figuren (Fig. 1 und Tafel VI, Fig. 1) zeigen, ist im Zellleib ausser diesen am meisten in die Augen springenden Theilen der geformten Substanz (Nissl'schen Zellkörperchen) noch eine helle, ungeformte und bei dieser Methode ungefärbte Substanz vorhanden. Diese Substanz, welche die hellen Strassen zwischen den chromatophilen Schollen bildet, nennt man **Zwischensubstanz, Substance achromatique, Grundsubstanz oder Grundmasse (Held) des Nervenzellenprotoplasmas.**

Die Frage nach dem Aufbau dieser Zwischensubstanz gehört sicherlich zu den schwierigsten Aufgaben der Nervenzellenhistologie. Für die Nissl'schen Zellkörperchen haben wir eine ganze Reihe von distinkten Färbungen, welche uns diese Gebilde in markanter Weise vorführen. Es fehlen uns aber ähnliche Methoden für die Zwischensubstanz, denn wir besitzen bis jetzt leider keine specifische Färbung weder für diese noch für den Axencylinder.

Was zunächst die Frage betrifft, ob die Zwischensubstanz (Grundsubstanz) einen fibrillären Bau zeigt oder nicht, so sind einige Forscher (Flemming, Benda, Dogiel, Becker, Lugaro, Levi, Nissl) für, einige (v. Lenhossék, Held, Ramón y Cajal) dagegen aufgetreten. Auf Grund der Präparate, welche nach Fixirung mit Chromosmiumgemisch mit allmählich steigenden verdünnten Haematoxylinlösungen verfertigt worden sind, konnte Flemming in den Spinalganglienzellen bei allen Thieren Fäden nachweisen. Am klarsten traten dieselben in wenige Mikren betragenden Eisenhaematoxylinpräparaten auf, die in der Eisenlösung so weit wieder ausgezogen waren, dass sie blass blau-grau aussahen. Das Bild dieser Fäden in den Spinalganglienzellen wird noch weiter unten (s. S. 27) genauer geschildert werden. Ebenfalls meint Flemming, dass auch in den motorischen Vorderhornzellen eine feine streifige Struktur der Grundsubstanz von im Ganzen längsparalleler Anordnung existirt.

Becker schildert die fibrilläre Struktur des Zellleibs auf Grund einer noch nicht veröffentlichten Methode und meint, dass diese Fibrillen eine direkte Fortsetzung der Primitivfibrillen des Axencylinders darstellen.

Auch Nissl meint, dass eine Fülle von Thatsachen zu der nothwendigen Schlussfolgerung zwingt, dass die Zwischensubstanz (Grundsubstanz) des Nervenzellleibs Fibrillen enthalten müsse, obgleich man die letzteren direkt nicht nachzuweisen vermag.

Marinesco tritt gleichfalls mit Entschiedenheit für die fibrilläre Struktur ein; und zwar sollen die Fibrillen, wie er bei Fällen von

Schwund des Chromatins (Chromatolyse) gesehen hat, ein Netz bilden (Spongioplasma). Die Maschen des Netzes können von verschiedener Grösse sein. An den Kreuzungsstellen der Fäden sind kleine Anschwellungen vorhanden (points nodaux). Dies Netz füllt den Zellkörper von der Peripherie bis zum Zellkern hin aus. Das Spongioplasma soll das Gerüst des Zellkörpers bilden; in seinen Interstitien liegen die Chromatinschollen (Nissl-sche Zellkörperchen). Die Form der letzteren hängt also von der Struktur des Spongioplasmas ab. Die Fäden des Spongioplasmas gehen nach Marinesco continuirlich in die Fibrillen der Protoplasmafortsätze und des Axencylinders über. Die Läsion des Spongioplasma zieht daher eine Degeneration der Fortsätze und des Axencylinders nach sich.

Marinesco unterscheidet nach der Struktur des Spongioplasmas drei Zelltypen (in den Spinalganglien). Bei dem ersten Typus handelt es sich um grosse Zellen, deren Spongioplasma ein Netz mit ziemlich grossen Maschen bildet, die Bälkchen sind fein oder von mittlerem Kaliber, die chromatische Substanz bildet polygonale Körperchen. Ein zweiter Typus wird durch kleine Zellen dargestellt, deren Fäden ein dichtes Netz mit dicht-gedrängten Maschen und sehr zahlreichen points nodaux bilden; die Nissl-schen Zellkörperchen sind klein. Beim dritten Typus erscheint die achromatische Substanz in der Form dichter Fibrillen, welche einen Filz oder Wirbel bilden.

Dagegen konnte v. Lenhossék weder in den motorischen Vorderhornzellen noch in den sensiblen Spinalganglienzellen die Fibrillen constatiren. In der Grundsubstanz des Zellprotoplasmas der motorischen Zellen sah v. Lenhossék nur hellere, ungefärbte Pünktchen in dicht gedrängter Lagerung, die dem Protoplasma ein schaum- oder wabenartiges Aussehen verleihen. Wenn auch diese helleren Pünktchen Fibrillen entsprechen, so kann es sich dabei bloss um minimal kurze Fäden und nicht um längere, zusammenhängende Gebilde handeln. Ferner stehen diese Pünktchen in keiner Beziehung zu den Chromatinschollen. Ebenfalls konnte v. Lenhossék auch auf Grund seiner neuerdings wiederholten Untersuchungen keine deutlichen Fibrillen in den Spinalganglienzellen nachweisen. Auch hier entdeckte v. Lenhossék nur eine ausserordentlich feine glänzende Körnelung, welche meistens das Bild eines Netzwerkes mit engen Maschen gewährte, so dass man im Ganzen den Eindruck einer wabigen Struktur wahrnehmen konnte. Es ist speciell zu betonen, dass v. Lenhossék diese Behauptung

nicht nur auf Grund der Anwendung der Nissl'schen Methode aufstellte, sondern auch nach Zuhilfenahme der Chromosmiumfixirung und Färbung nach den Angaben von Flemming (verdünnte und steigende Haematoxylinlösungen u. s. w. s. oben S. 4).

Mit diesen Angaben v. Lenhossék's stimmen im Grossen und Ganzen die sehr ausgedehnten und methodischen Untersuchungen Held's überein, welche hier genauer geschildert werden sollen.

Held bediente sich seiner Doppelfärbung (Methylenblauerythrosin), welche den Vortheil darbietet, dass nicht nur die Nissl'schen Zellkörperchen (Chromatinschollen), sondern auch die zwischen denselben sich befindende Zwischen- oder Grundsubstanz zur Darstellung gebracht wird. Beim Studium der Grundsubstanz untersuchte Held nicht nur das Protoplasma des Zellleibs, sondern auch die protoplasmatischen Fortsätze und den Axencylinderfortsatz. Nun stellte sich heraus, dass die Axencylinder markhaltiger Fasern nirgends deutlich isolirte, nebeneinander laufende Fibrillen zeigen, sondern aus einem auf feinsten Schnitten ausserordentlich zarten längsmaschigen Netzwerk bestehen (Tafel I, Fig. 8). Die Längsmaschenstruktur des Axencylinders erscheint deshalb nach Bütschli auf den Längsschnitten nur als das Schnittbild von einer Längswabung desselben. Die Längswabung stellt aber nach den Untersuchungen von Bütschli und Held nur ein postmortales Kunstprodukt dar. Held nimmt an, dass die Fixirungsmittel auf das lebende Protoplasma der Neurone stark vacuolisirend einwirken, und auf diese vacuolisirende Eigenschaft der Fixirungsmittel darf wohl ein guter Theil der mikroskopischen Bilder zurückgeführt werden. Die Längswabung oder, wie Held es bezeichnet, Längsvacuolisirung des Protoplasma bildet aber nur eine der Ursachen der im mikroskopischen Bilde in Form der Längsstreifung auftretenden Struktur des Axencylinders (und auch der Dendriten und zum Theil des Zellkörpers). Eine andere Ursache dafür besteht darin, dass man ausser dieser längswabigen Masse (Axospongium) in den Axencylindern feine, sich stärker (mit Erythrosin intensiver roth als die Längswaben) färbende Körnchen findet, welche nicht nur den Trabekeln der Längswaben eingelagert sind, sondern auch vielfach zwischen denselben liegen. Von Held werden diese Körnchen als Neurosome bezeichnet. Diese Neurosome kommen nur an den Ursprungshügeln des Axencylinders in constanter und regelmässig convergirender Reihengruppirung vor und verleihen auch deshalb hier dem Protoplasma ebenfalls ein streifiges Aussehen (Tafel I, Fig. 7).

Was das Protoplasma und speciell die Zwischen- oder Grundsubstanz des Zellleibs und der Dendriten betrifft, so geht das Protoplasma des Axencylinders und zwar sowohl das Axospongium (Längswaben) als auch die in ihm enthaltenen Körnchen (Neurosome) continuirlich in die Grundmasse des Zellleibs über. Diese letztere setzt sich dann in die Grundmasse der Protoplasmafortsätze fort. Einen principiellen Unterschied in dem Aufbau der Grundsubstanz in den verschiedenen Abschnitten des Neurons (Axencylinder, Zellleib, Protoplasmafortsätze) hat Held nicht constatiren können. Ueberall handelt es sich um fein vacuolisirtes Protoplasma mit den eingestreuten Neurosomen. Die einzige Differenz in dem Aufbau der einzelnen Neurontheile betrifft ausser dem Vorkommen von Chromatinschollen nur die Maschengrösse und die Maschenform dieses vacuolisirten Protoplasmas der Zwischen- oder Grundsubstanz, welche ersteren sich auf kleinere oder grössere Vacuolisirung zurückführen lassen, ferner die Zahl und Gruppirung der Neurosome. Es zeigt sich nämlich, dass die vacuolisirte Grundsubstanz des Zellleibs (Cytospongium nach Held) weniger dicht beschaffen ist, als diejenige des Axencylinderfortsatzes. Die radiäre Streifung (fibrilläres Aussehen) des Axencylinders an seinem Ursprüngshügel führt Held nicht auf die hier convergirenden Fibrillen zurück, sondern auf die oben beschriebene Aenderung der Maschen oder Vacuolenformen, welche eine Convergenz der Längswändebalken bewirkt (die Maschen sind nämlich im Axencylinder längsgestreckt und nach dem Innern des Hügels kürzer, rundlicher und vieleckiger). Jene Convergenz der Maschen bewirkt ihrerseits secundär eine entsprechende Figurirung der Neurosomenreihen. Dieselbe Wandlung beobachtet man ebenfalls an den Abgangsstellen der Protoplasmafortsätze. Die Grundmasse des Protoplasmas des Zellleibs erfährt ferner nach Held eine specielle Aenderung durch gewisse in ihr enthaltene Stoffe, welche unter dem Einfluss von Fixirungsmitteln gefällt werden und somit eine Ursache für die verschiedenartige Anordnung der Maschenrichtung abgeben können. Dadurch kann ferner auch die Gruppirung der Neurosome beeinflusst werden. So sieht man z. B. in den grobscholligen Formen der Spinalganglienzellen eine einseitige Reihung von Neurosomen, die in den Strassen zwischen den Nissl'schen Zellkörperchen hinziehen. In den Zellen, in welchen die Nissl'schen Körperchen als feine vertheilte Körnchen auftreten (gryochrome Nervenzellen), findet dies nicht statt.

In der Zwischen- oder Grundsubstanz des Zellleibes besteht eine ausserordentliche Variabilität bezüglich der Maschenbreite und -Grösse (eng- und weitmaschiger Typus). Da die Neurosome, welche eine besondere Beziehung zu den grobscholligen Formen der Nissl-schen Zellkörperchen zeigen, zwischen den letzteren in Form von verschiedenartigen, kurzen, gewundenen, fadenförmigen Zügen laufen können, so kommen Schwankungen in ihrer Zahl und Form bei gleichen Zelltypen vor. Es sind auch statt der Neurosomenreihen im Zellleib, Dendriten und Axencylinderfortsatz feinste Stäbchen oder kurze Fibrillen vielfach vorhanden. Es handelt sich dabei nur um eine engere Aneinanderlagerung der Neurosome, die deshalb das Bild eines compacten Fädchens vortäuschen. — Held meint, dass die von Dogiel in der Grundsubtanz der Spinalganglienzellen beschriebenen Fibrillen mit diesen Neurosomenreihen identisch sind oder dichtere Längsbalken des Cytospongiums u. s. w. darstellen. Ob alle von Flemming als Fibrillen beschriebenen Fäden auf solche Ursachen zu beziehen sind, vermag allerdings Held nicht zu entscheiden. Auch die von Flemming am Ursprungshügel des Axencylinders dargestellte fibrilläre Streifung sei mit den Längsbalken und Neurosomenreihen identisch. Eine ähnliche Struktur der Zwischen-resp. Grundsubstanz in den verschiedenen Abschnitten des Neurons giebt auch Ramón y Cajal an.

Auf Grund dieser Verhältnisse nimmt Held mit Bütschli an, dass die von den Autoren beschriebenen Fibrillen auf Längswabenwände zurückzuführen sind, welche wegen ihrer Dichtigkeit und ihres gestreckten Verlaufs die Fibrillenzüge vortäuschen. Die wabige Struktur wird, wie gesagt, nach Held durch die Vacuolisirung verursacht (bei Behandlung des lebenden Nervenzellprotoplasmas mit Fixirungsmitteln u. s. w.). Den Vorgang, auf welchen sich diese vacuolisirende Wirkung von Fixirungsmitteln zurückführen lässt, stellt sich Held als eine durch „Gerinnung bedingte Entmischung“ vor, so dass einerseits gewisse Stoffe zur Ausfällung kommen und andererseits zunächst ihr Lösungswasser in Form von Vacuolen abgeschieden und gesondert werde. Die ausserordentlichen Differenzen des Cytospongiums in Bezug auf die Maschen- resp. Vacuolengrösse, welche man nicht nur in verschiedenen Nervenzellen, sondern auch in verschiedenen Abschnitten derselben Zelle sehen kann, will Held auf Mengenverhältnisse des Lösungswassers zurückführen, welche andererseits relative Unterschiede der gelösten Substanzen bedingen.

Ausserdem vacuolisiren die dünnen Fixirungsmittel etwas anders (gröber, deutlicher und gleichmässiger) als die concentrirteren.

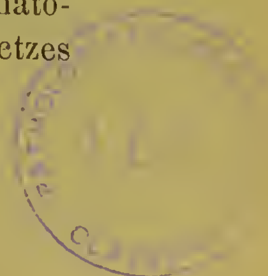
Die Frage, ob man diese streifige Struktur der Zwischen- resp. Grundsubstanz intra vitam erkennt, konnte Held nicht entscheidend beantworten, da er in den Fortsätzen der Vorderhornzellen an lebensfrischem Zerzupfungsmaterial eine deutliche Streifung in einigen Fällen beobachtet hat, in anderen dagegen nicht, so dass man nicht sicher sagen kann, ob erstere auf einen wirklich vital vorhandenen längsmaschigen Protoplasmabau zurückzuführen sei. Diese Strukturen können aber, wie Held meint, sehr wohl ebenfalls als Gerinnungs- oder Entmischungsprocesse aufgefasst werden, welche durch vitale chemische Vorgänge innerhalb der Zelle entstehen.

Das Resumé der oben geschilderten Strukturverhältnisse des Nervenzellenprotoplasmas lautet dahin, dass man in demselben zwei Bestandtheile unterscheiden kann: eine chromatische (nach Nissl geformte oder gefärbte, nach v. Lenhossék als Tigroidsubstanz), welche der Interfilarmasse Flemming's entspricht, und eine achromatische (nach Nissl ungeformte oder nicht gefärbte) Substanz, auch Zwischen- oder Grundsubstanz genannt, welche der Flemming'schen Filarmasse entspricht. Die erstere tritt deutlich bei Anwendung der Nissl'schen Methode (Alkohol-Methylenblau, Sublimat-Thionin, Toluidinblau) hervor, die zweite bei Anwendung der von Flemming, Held u. A. empfohlenen Methoden (Sublimat- oder Chromosmium - Haematoxylin, Erythrosin-Methylenblau). Dabei tritt die geformte Substanz in Form von ganz verschiedengestaltigen Körpern auf (Schollen, Spindeln, Stäbchen, Kappen), welche in verschiedenen Zellarten in verschiedener Art angeordnet sind. Die Zwischen- oder Grundsubstanz dagegen zeigt ein gestreiftes Aussehen, welches von einigen Autoren auf das Vorhandensein von Fibrillen, von anderen auf die Bildung eines wabenartigen Netzwerkes bezogen wird.

Was den engeren Zusammenhang zwischen den Gebilden der geformten Substanz und der Filarmasse (Zwischensubstanz) betrifft, so stellt sich van Gehuchten denselben folgendermaassen vor: Die chromatophilen Elemente (Nissl'schen Zellkörperchen) liegen in der achromatischen Substanz

und zwar haften dieselben an der organisirten, netzförmigen Masse, speciell an den Knotenpunkten derselben. Hier zeigt die chromatische Masse einen körnigen Bau. Zuweilen sieht man die chromatische Substanz an den Trabekeln haften; es entstehen dann im Zellprotoplasma die chromatischen Fäden von unregelmässigem Verlauf und verschiedener Länge. An einzelnen Stellen der Zelle können die Körner sich zusammenballen und dadurch zur Bildung von verschiedenartigen granulirten oder homogenen Stäbchen führen. In anderen Partieen der Zelle endlich imprägnirt die chromatische Substanz die Trabekeln und die Knotenpunkte, von denen dieselben entspringen. Die zusammengeballten und breiter gewordenen Körner zeigen dann Sternformen und bilden die zuerst von Nissl und Quervain beschriebenen kurzen, chromatischen Verlängerungen, welche sich in die achromatische Substanz verlieren. Diese Incrustation der Knotenpunkte und der Trabekeln des Netzes kann einen immer grösseren Umfang annehmen, und je mächtiger dieselbe wird, um so schmaler müssen die Maschen des Netzwerkes ausfallen. Wenn dieser Process mehrere benachbarte Trabekeln und Knotenpunkte umfasst, so entsteht das Bild eines chromatischen Blocks. Dieser hat keinen homogenen Bau, weil die Maschen des Netzes, obgleich klein und reducirt, dennoch durch die chromatische Substanz nicht vollkommen ausgefüllt werden; so erscheinen diese Maschen unter dem Bilde der von Quervain, Nissl, v. Lenhossék beschriebenen Vacuolen. Der chromatische Block zeigt keine scharfen Conturen, weil von ihm nach allen Seiten hin feine Trabekeln abgehen, die sich bald in die achromatische Substanz verlieren. Wenn diese Incrustation noch umfangreicher wird, so entsteht ein chromatophiles Element (Nissl'sches Zellkörperchen), welches gleichmässig durch Methylenblau gefärbt wird und ein homogenes Aussehen zeigt.

Wie man sieht, stehen die Gebilde der geformten Substanz mit der achromatischen netzförmigen Masse nach van Gehuchten in einem Zusammenhang, und die von dem letzteren gegebene Beschreibung stimmt mit der von Ramón y Cajal überein und hat viele Aehnlichkeit mit den Angaben von Flemming. Sie zeigt, dass die chromatophilen Elemente nicht ganz unabhängig von der achromatischen Substanz sind, und dass sie nicht ausschliesslich durch die chromatischen Körnungen gebildet werden. Denn an der Constitution eines jeden, wenn auch noch so kleinen chromatophilen Elementes nimmt stets ein Theil des achromatischen Netzes



Theil. Die Beziehung der Nissl'schen Zellkörperchen zu der achromatischen Zwischensubstanz (Filarmasse) ist noch in einer anderen Weise zu präcisiren. Nämlich die Anordnung dieser Gebilde der geformten Substanz und ihre Verlaufsrichtung hängt wahrscheinlich von dem Verlauf der vermeintlichen Fibrillenbahnen ab. Wenn schon Benda auf die Regelmässigkeit der ungefärbten Züge aufmerksam gemacht hat, so wurde besonders von Nissl darauf hingewiesen, dass die jeweilige Form der färbbaren Körper lediglich ein Produkt der Raumverhältnisse d. h. von der Art und Weise des Verlaufs der ungefärbten Züge resp. des Fibrillenverlaufs abhängig sei. Dieselbe Ansicht wird auch von Lugaro u. A. vertreten.

Es ist noch eines Bestandtheiles des Zellprotoplasmas zu gedenken, welcher besonders in dem menschlichen Centralnervensystem von Bedeutung ist, nämlich des sogenannten Pigmentes. Man findet in vielen grösseren Zellen des menschlichen Centralnervensystems hellgelbe Massen, welche einen grösseren oder kleineren Abschnitt (meistens in der Nähe eines Fortsatzes) des Zellkörpers erfüllen. Dieses hellgelbe Pigment wird in normalem menschlichen Rückenmark, besonders in den motorischen Vorderhornzellen und in den Zellen der Clarke'schen Säulen, ferner in sämmtlichen Kernen motorischer Hirnnerven, in den Pyramidenzellen der Hirnrinde u. s. w. angetroffen. Es ist bemerkenswerth, dass in den nach der Nissl'schen Methode hergestellten Präparaten die mit diesem hellgelben Pigment versehenen Abschnitte der sogen. Nissl'schen Zellkörperchen entbehren. Man findet dabei mitunter, dass der ganze Zellkörper mit den Körnchen dieses Pigments erfüllt ist, was übrigens keineswegs die Berechtigung giebt, dies als eine pathologische Erscheinung zu betrachten.

Ausser diesem hellgelben Pigment findet man an manchen Stellen des Centralnervensystems (locus coeruleus, substantia nigra Soemmeringii) ein dunkel-braunes Pigment.

Was das thierische Centralnervensystem betrifft, so findet man hier das Pigment seltener als beim Menschen. So vermisste Rosin das hellgelbe Pigment bei Kaninchen, Maus, Ratte u. a. Die chemische Natur des hellgelben Pigments ist bis jetzt nicht aufgeklärt. Es färbt sich mit Ueberosmiumsäure schwarz. Nach vorheriger Einwirkung von Alkohol und Aether fällt die Osmiumreaktion aus, wogegen die Essigsäure ohne Einfluss auf diese Reaktion bleibt. Auf Grund dieser von Rosin sichergestellten

Reaktionen meint letzterer Autor, dass es sich dabei um eine fettähnliche Substanz handelt.

Das hellgelbe Pigment tritt in den Nervenzellen zu verschiedenen Zeiten auf. Mit dem sechsten Lebensjahre taucht dasselbe in den Spinalganglien, mit dem achten im Rückenmark auf und nimmt stetig mit dem Alter zu (Pilcz, Obersteiner).

Kern der Nervenzellen.

Ueber den Kern des Nervenzellleibs, welcher zweifellos für die Zelle von eminenter Bedeutung ist, sind wir leider wenig, weder bezüglich seiner normalen noch seiner pathologischen Zustände unterrichtet. Wir können uns, auf Grund des Studiums der pathologischen Verhältnisse, der Meinung Nissl's anschliessen, dass man dem Zellkern noch immer keine ihm gebührende Aufmerksamkeit zu schenken pflegt und dass bei Beurtheilung der pathologischen Zellalterationen der Zustand des Kerns unter allen Umständen mit berücksichtigt werden sollte. Zum Theil sind unsere mangelhaften Kenntnisse über den Kern dadurch bedingt, dass man in den letzten Jahren sich wesentlich auf die Anwendung der Nissl'schen Methode beschränkt hat, einer Methode, welche nach der Ansicht ihres Entdeckers selbst noch keineswegs den heutigen Anforderungen genügt und insbesondere bei der Untersuchung *kranker* Zellen im Stiche lässt.

Leidliche Resultate bezüglich der Kerndarstellung erhielt Nissl an den Alkoholschnitten, welche mit Alaunhaematoxylin, den Tinctionsflüssigkeiten Vassale's, speciell mit dem Eisenhaematoxylin nach M. Heidenhain, ferner mit sauren und basischen Anilinfarben tingirt waren. Bei allen diesen Methoden ist aber, nach Nissl, die Beurtheilung der mikroskopischen Bilder durch zahlreiche Fehlerquellen, besonders im menschlichen Centralnervensystem, erschwert. Jedenfalls könne man aber in einem electiven Präparate sich über die Kernmembran, ferner über das Kerninnere (gefärbter, ungefärbter, fleckiger Inhalt, Gerüstandeutungen) und das Kernkörperchen (Zahl, Grösse, Gestalt, Lage, Vacuolen, Anlagerungskörner u. s. w.) orientiren. Dieser Einblick gebe uns ein zuverlässigeres Urtheil über den Kern, als das Studium des verwickelten Kerngerüstes. Die Untersuchungen Nissl's zeigten, dass die Lage des Kerns in der Nervenzelle deswegen unwesentlich ist, weil sie sehr häufig von der Form der Zelle abhängig ist. Wichtiger ist die Grösse der Kerne; so enthalten die Purkinje'schen Zellen einen

relativ kleinen Kern. Noch wichtiger ist das Verhalten der Kernmembran (Faltungen oder glattes Aussehen) in verschiedenen Zellen, wobei nicht zu vergessen sei, dass die färbbaren Substanzportionen sich oft der Kernmembran dicht anlegen und daher mit der Kernmembran verwechselt werden können. Ebensoviel Anhaltspunkte gewährt das Kerninnere (gefärbt, ungefärbt, fleckig) und das Kernkörperchen (Grösse, Tinction, Zahl u. s. w.).

Nach van Gehuchten soll der Kern der am häufigsten vorkommenden somatochromen Zellen einen sehr einfachen Bau zeigen. Eine Membran scheidet denselben von der umgebenden Masse, und in seinem Centrum liegt das sich stark färbende Kernkörperchen. Der übrige Theil des Kerns wird durch unregelmässige Züge des Caryoplasmas durchzogen, welche ein grossmaschiges Netz bilden. Die Maschen des Netzes sind mit einer ungefärbten Flüssigkeit erfüllt. Das Kernkörperchen soll basophil, dagegen der Rest des Kerns acidophil sein. Levi nimmt ausserdem im Kern unregelmässige, sich mit Methylengrün färbende Blöcke an (basisches Chromatin Heidenhain's). v. Lenhossék konnte dies nicht nachweisen und meint deshalb, dass im Kern weder Chromatin noch Nuclein vorhanden sei. van Gehuchten nimmt mit Ramón y Cajal an, dass der Kern das Nuclein enthält, dass dieses aber nicht diffus im Caryoplasma liegt, sondern sich nur im Kernkörperchen condensirt hat (nucléole nucléinien nach Carnoy).

Diesen allgemeinen Schilderungen des Körpers und der Fortsätze der Nervenzellen wollen wir eine kurze Beschreibung derjenigen normalen Bauverhältnisse folgen lassen, welche die zwei für die Pathologie wichtigsten Nervenzellentypen betreffen, nämlich a) die motorischen, b) die sensiblen Spinalganglienzellen. Wir wollen gleich bemerken, dass das oben (über die gefärbte und nicht gefärbte Substanz) Gesagte auch für diese Zellen im Grossen und Ganzen stimmt, so dass hier mehr auf die Grössen- und Formverhältnisse der Zellen als speciell auf die Form der Nissl'schen Zellkörperchen und die Beschaffenheit der Grundsubstanz Rücksicht genommen wird.

A. Motorische Nervenzellen.

Schon oben wurde gezeigt, wie es Nissl dank der Einführung der modernen Untersuchungsmethoden gelungen ist, die eminente Hypothese aufzustellen, dass die Struktur der Nervenzellen wahrscheinlich mit dem Ort und mit der Funktion zusammenhängt.

Nach dieser Hypothese sollen Zellen verschiedener Funktion auch verschiedentlich gebaut sein.

Es ist allerdings nicht zu verkennen, dass wir bezüglich der Wechselbeziehungen der strukturellen Zellentypen und ihrer Funktionen noch ziemlich im Dunklen tappen. Was speciell die motorischen Zellen betrifft, so konnte Nissl nur die Thatsache feststellen, dass die parallelstreifige Anordnung der gefärbten Körperchen in den Zellen auftritt, welche eine motorische Funktion haben. Sieht man sich z. B. die motorischen Zellen der Menschen oder der Säugethiere unter dem Mikroskop an (in den nach der Nissl'schen Methode angefertigten Präparaten), so fällt in der That eine charakteristische Anordnung der gefärbten Körper auf. Auf den meistens gebräuchlichen 10—20 μ dicken Schnitten (Fixirung in 96proc. Alkohol und Färbung mit der Methylenblauflotte ohne Paraffineinbettung) erscheinen die motorischen Zellen bei schwacher Vergrösserung in Form von vieleckigen, auch oft länglich ausgezogenen, mit vielen Fortsätzen versehenen Figuren, die mitunter an Spinnenformen erinnern. Es ist speciell zu betonen, dass bei Kaninchen, an welchen man am häufigsten experimentirt, die Form der motorischen Zelle in verschiedenen Höhen des Rückenmarks verschiedentlich ausfällt. Die schönsten multipolaren Zellen erhält man aus dem untersten Lumbal- event. obersten Sacralmark, d. h. da, wo das Lumbalmark unterhalb der Lumbalintumescenz sich zum conus medullaris zu verjüngen beginnt. Ferner eignen sich auch die 7—8 Cervicalsegmente gut zum Studium sowohl der normalen wie auch der pathologischen Zellverhältnisse.

Wendet man Oelimmersion an, so sieht man die charakteristische parallele und netzartige Anordnung der Nissl'schen Zellkörperchen. Die Figur 1 u. Tafel VI, Fig. 1 zeigt die Anordnung dieser Zellkörperchen in einer motorischen Vorderhornzelle des Kaninchen-Rückenmarks. Man sieht, dass man kaum von einer concentrischen oder zwiebelschaalenähnlichen Anordnung dieser Zellkörperchen sprechen kann. In dieser Beziehung stimmen wir vollkommen mit der Ansicht v. Lenhossék's überein, denn auch wir haben niemals solche regelmässige Gruppirung der Schollen gefunden, wie es von Quervain abgebildet worden ist. Die Zellkörperchen selbst haben ganz verschiedene Formen, meistens eine unregelmässige, länglich-dreieckige oder polygonale. Am besten ist die parallele Streifung dieser Körperchen an der Peripherie der Zellen zu sehen. Hier sind auch die Körperchen selbst mehr länglich ausgezogen

und zeigen die Richtung nach den Dendriten. In den letzteren findet man stets gut ausgesprochene Zellkörperchen. Sie haben hier eine länglich ausgezogene schmale Spindelform, deren Längsaxe meistens parallel zum Fortsatz läuft.

Was den Axencylinderfortsatz betrifft, so ist derselbe bei der Nissl'schen Methode von den protoplasmatischen Fortsätzen durch den völligen Mangel an färbbaren Körperchen deutlich zu unterscheiden. Der Axencylinderhügel entspringt im Zellkörper selbst (unweit der Peripherie desselben) mit einer halbmondförmigen, nach dem Zellkern zu convexen Zone, und hebt sich durch sein homogenes Aussehen von der granulirten Umgebung scharf heraus. Den Axencylinderfortsatz sieht man sogar auf 15—20 μ dicken Schnitten in verhältnissmässig wenigen Zellen, eine Thatsache, welche man bei den Untersuchungen nicht vergessen sollte.

Auf eine Erscheinung möchten wir noch nachdrücklich verweisen, nämlich auf die sogen. Chromophilie. Bei unseren zahlreichen Untersuchungen der motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks stiessen wir oft auf ganz dunkle, meistens wie zusammengepresste, länglich drei- und vieleckige Zellen, in welchen man bei Anwendung der Oelimmersion die Nissl'schen Zellkörperchen nur schwer, besonders um den Kern unterscheiden konnte (Tafel II, Fig. 1 u. 2). Diese dunklen Zellen trifft man entweder gruppenweise oder vereinzelt in ganz verschiedenen Rückenmarkshöhen. Das Merkwürdige besteht aber darin, dass bei ganz gleichen Bedingungen der Tödtung und Präparation die Zahl dieser dunklen Zellen aussergewöhnlich wechseln kann. Mitunter fanden wir dieselben in so kolossaler Anzahl, dass hier der Verdacht einer pathologischen Erscheinung entstehen konnte. Wir haben uns aber bald überzeugt, dass es sich um Kunstprodukte handelt, deren Ursachen noch nicht aufgeklärt, wahrscheinlich aber in der Alkoholwirkung gelegen sind. *Als pathologisch darf man jedenfalls diese Zellen nicht betrachten.*

Was den Kern der motorischen Zellen betrifft, so erscheint die Kernmembran auf den mit Nissl'scher Methode behandelten Präparaten mehr oder minder durch die färbbaren Substanzportionen des Zellkörpers überdeckt, sonst aber ist derselbe hell, rundlich und hebt sich gut vom Zellkörper ab. Auf dickeren Schnitten kann auch der Kern von den im Schnitt mitgenommenen Zellkörperchen überdeckt sein. Im Inneren des Kerns liegt das stark tingirte Kernkörperchen. Nach Nissl besitzen die motorischen Zellen stets *grosse* Kernkörperchen, und es besteht im Grossen

und Ganzen insofern eine gewisse Proportionalität, als grosse motorische Zellen grosse Kerne resp. grosse Kernkörperchen besitzen und umgekehrt. Häufig wird ein Kernkörperchen durch zwei ersetzt. Nach Nissl sind aber diese beiden Nucleoli in der Weise kleiner, dass sie zusammen ungefähr dem Volumen des einen entsprechen. Die beiden können dabei entweder gleich gross sein oder das eine kann kleiner, das andere entsprechend grösser sein. Das Fehlen des Kernkörperchens ist häufig durch die mechanische Entfernung beim Mikrotomschneiden zu erklären.

Bei unseren Untersuchungen fanden wir nicht selten bei Anwendung der Oelimmersion mehr oder minder deutlich hervortretende, scharf conturirte, im Kernkörperchen zerstreut liegende, ganz schwarz aussehende Pünktchen (bei Alkohol-Methylenblau-Methode), über deren Bedeutung wir nichts Bestimmtes sagen können.

B. Die (sensiblen) Spinalganglienzellen.

Unsere Kenntnisse über den Bau der Spinalganglienzellen sind bei Weitem nicht so fortgeschritten wie die über die motorischen Zellen. Die nächstfolgende Schilderung der hier vorkommenden Strukturverhältnisse beruht auf den Untersuchungen von Flemming, Nissl, Lugaro (an Thieren), Marinesco und besonders auf der umfassenden Arbeit von v. Lenhossék über die Spinalganglienzellen des Menschen. Letzterer untersuchte diese Gebilde bei der Leiche eines hingerichteten gesunden, kräftigen Mannes, und die Resultate, zu denen er kam, sind folgende: Die Gestalt der Spinalganglienzellen beim Menschen nähert sich meistens der Kugelform, doch sind die Zellen gewöhnlich in einer Richtung etwas verlängert (Tafel I, Fig. 1). In Bezug auf ihre Grösse gehört ein Theil zu den umfangreichsten Elementen unseres Organismus, denn mit einem Durchmesser, der bei manchen Zellen 120 μ betragen kann, übertreffen sie sogar die nach v. Kölliker nur 43—91 μ messenden Riesenzellen an Umfang. Bei der Mehrzahl der menschlichen Spinalganglienzellen beträgt der Durchmesser 60—80 μ. Man findet aber auch kleinere ca. 25 μ grosse Elemente in verhältnissmässig grosser Zahl vertreten. — Jede Spinalganglienzelle ist von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, die sich in die Henle-sche Endoneuralscheide des Axencylinders fortsetzt. Diese Kapsel hängt zusammen mit der bindegewebigen Zwischenmasse der Ganglien. Die letztere stellt ein lockeres, fibrilläres Bindegewebe dar, ist beim Menschen gut entwickelt und zeichnet sich durch

einen Reichthum an Kernen aus. Die Spinalganglienzellen schliessen sich ganz eng an ihre Kapsel an. Da, wo zwischen den beiden ein Zwischenraum zu sehen ist, stellt derselbe ein Kunsterzeugniss dar.

Die Spinalganglienzellen sind mit geringen Ausnahmen unipolar, und der Fortsatz theilt sich bald T förmig in einen centralen (Hinterwurzel- event. Hinterstrangfaser) und einen peripherischen Ast (peripherische sensible Nervenfaser). Dabei setzt sich der Fortsatz an den Zellkörper mit einer breiten kegelförmigen Verdickung an (Polstelle nach Flemming). In diesem Kegel des Fortsatzes konnte Flemming bei Anwendung der Sublimatfixirung und der progressiven Färbung mit Delafield'schem Haematoxylin deutliche Fibrillen constatiren. v. Lenhossék giebt an, dass er eine fibrilläre Streifung beim Hunde auch in dem Polkegel selbst sah, beim Menschen dagegen nur eine zarte blasse fibrilläre Streifung in dem Fortsatz und an seinem Eintritt in den Hügel (Pol) wahrnahm; in letzterem selbst sah v. Lenhossék diese Streifung nicht. Was den Zellkörper betrifft, so unterscheidet man hier ebenfalls wie in den Nervenzellen überhaupt eine geformte oder gefärbte Substanz (in Form von Nissl'schen Zellkörperchen i. e. chromophile Elemente) und eine bei der Nissl'schen Methode nicht gefärbte Zwischen- oder Grundsubstanz. Auch hierfür gelten die oben geschilderten allgemeinen Angaben über die feinere Struktur sowohl der gefärbten Substanzportionen wie auch über die Grundsubstanz. Wir wollen hier der speciell für die menschlichen Spinalganglienzellen gegebenen Schilderung v. Lenhossék's weiter folgen. Im Gegensatz zu der grösseren Form, unter welcher die Nissl'schen Zellkörperchen sonst in der somatochromen Zelle auftreten (Schollen, Spindeln), ist in den Spinalganglienzellen das Körnchen die herrschende Form. Meistens bietet der Zellkörper ein granulirtes Aussehen und nur selten ein scheckiges. (Die Feinheit dieser Körnelung wechselt stark in verschiedenen Thiergattungen; so sind dieselben sehr fein beim Rinde, dagegen treten bei Hund und Katze grobschollige Nissl'sche Zellkörperchen auf.) Beim Menschen sind die Körner gröber als bei dem Rinde und feiner als bei Carnivoren. In jeder menschlichen Spinalganglienzelle kann man aber ausser den feinen Körnchen auch grössere eckige Klümpchen (Schollen) liegen sehen, welche den Zellkörperchen entsprechen, aber keine regelmässige (concentrische) Anordnung zeigen. In der Umgebung des Kerns sind in vielen Zellen diese feinen gefärbten Zellkörperchen etwas dichter gelagert.

v. Lenhossék hebt ferner hervor, dass in der Nähe der Peri-

pherie der Zelle eine Schicht besonders derber Nissl'scher Zellkörperchen oder Lenhossék's Tigroidschollen liegt, sich oft zu einem dichten, die Zelle kreisförmig umfassenden „Randschollenkranze“ zusammenfügend. Am besten ist dieser Kranz bei den grossen hellen Zellen ausgeprägt.

Nicht alle Abschnitte der Spinalganglienzellen beim Menschen zeigen die gefärbten Körperchen. Man vermisst dieselben 1) am Ursprungshügel des Axencylinderfortsatzes sämmtlicher Zellexemplare, 2) in der unmittelbaren Umgebung des Kerns (in einer Breite von 1,5—2,0 μ), bei den grösseren Zellexemplaren, und 3) in der oberflächlichsten, bis 10 μ dicken Schicht des Zellkörpers gleichfalls bei grösseren Zellexemplaren (diese freie Schicht existirt auch beim Rinde und beim Kaninchen, wo sie aber beträchtlich schmaler ist). Da diese Schicht mitunter sehr schmal ist, so nimmt v. Lenhossék an, dass hier der Ausdruck eines Thätigkeits- oder Ermüdungsprocesses vorliegt.

Auf Grund eines genauen Studiums einzelner Spinalganglienzellen bei Menschen konnte v. Lenhossék je nach der Menge, Grösse und Anordnung der gefärbten Substanzportionen einerseits und der verschiedenen Beschaffenheit der Grundsubstanz andererseits folgende Zelltypen aufstellen, die sich von den obigen Normaltypen in auffallender Weise entfernen:

Die *erste Ausnahmeform* bildet eine *auffallend helle Zellenart* (Tafel I, Fig. 4). Es gehören hierher grössere Zellen mit sehr blasser Grundsubstanz und mit geringer Anzahl und zerstreuter Anordnung der gefärbten Körner, die um den Kern dichter gelagert sind.

Zur *zweiten Ausnahmeform* gehören die „*grobscholligen Zellen*“ (Tafel I, Fig. 3), welche in allen Grössen vorkommen (meistens als mittlere, aber auch als kleine und seltener als sehr grosse Zellen).

Eine *dritte Ausnahmestellung* nehmen durch die Besonderheit ihres inneren Verhaltens die *kleinen Spinalganglienzellen* ein (Tafel I, Fig. 2, 5, 6). Sie zeichnen sich durchweg durch eine etwas dunklere Färbung der Zellkörper aus, was nicht in der Beschaffenheit der gefärbten Substanz (des Tigroids), in der Masse und Anordnung der Nissl'schen Zellkörperchen, sondern in den *Dichtigkeitsverhältnissen der Grundsubstanz des Protoplasmas begründet ist.*

Was die feinere Struktur der Grundsubstanz in den Spinalganglienzellen angeht, so wurde schon oben auf die Verschieden-

heit der Meinungen verschiedener Autoren in Bezug auf die fibrilläre oder nicht fibrilläre Natur derselben verwiesen. v. Lenhossék konnte auch bei Benutzung der von Flemming angegebenen Methodik keinen fibrillären Bau in der Grundsubstanz der Spinalganglienzellen beim Menschen constatiren. Er sah hier nur eine blasse, feinkörnige Struktur. In der hellen Rindenlage fand man neben der Körnelung auch eine netzförmige Anordnung derselben mit sehr engen Maschen, so dass der Eindruck einer wabigen Struktur hervorgerufen wurde (s. oben Held'sche Untersuchungen S. 16 u. ff. und Tafel I, Fig. 7 u. 8). Der Bau der Grundsubstanz würde dann nach v. Lenhossék als körnig-wabiger zu bezeichnen sein. Marinesco's verschiedene Typen der Bildung der netzförmigen Grundsubstanz wurden schon oben erwähnt (s. S. 16).

Ausser der geformten und der Grundsubstanz findet man in den Spinalganglienzellen des Menschen das Pigment, welches hier in viel grösserer Menge als bei anderen Säugethieren vorhanden ist und mit dem Alter zuzunehmen scheint. In der Mehrzahl der Zellen liegt dasselbe in Form eines rundlichen oder länglichen Haufens in der Nähe des Abganges eines Fortsatzes. Er kann sich von hier aus nach dem Kern erstrecken und diesen sogar hülsenartig umfassen. Es besteht aus gelben Körnchen, die entweder gleichmässig neben einander liegen oder netzförmig mit einander verbunden sind. Das Pigment fehlt an allen kleineren Zellexemplaren.

Der Kern der Spinalganglienzelle wurde am eingehendsten von Flemming und neuerdings von v. Lenhossék studirt. Derselbe stellt sich, nach v. Lenhossék, als ein rundes oder schwach ellipsoidisches, etwa 16—20 μ messendes, helles, gegen den Zellkörper sich scharf abhebendes Gebilde dar. Eine Kernmembran ist deutlich zu sehen. Sehr charakteristisch ist die auffallende Grösse des beim Menschen ausnahmslos in der Einzahl vorhandenen Kernkörperchens, dessen Grösse im Allgemeinen der Grösse des Kerns und auch mehr oder weniger der Zelle proportional ist (diese Angabe v. Lenhossék's stimmt mit der Nissl'schen für die Kerne der motorischen Zellen überein).

Der Durchmesser der meistens kugelrunden Kernkörperchen schwankt dabei zwischen 1 und 7 μ (am häufigsten 6 μ) und beträgt ungefähr $^1/_3$ des Durchmessers des Kerns. Dasselbe sieht homogen aus und mitunter zeigt es (bei Ehrlich-Biondi'scher Färbung) 2—3 Vacuolen.

In dem Zwischenraum zwischen Nucleolus und der Kern-

membran spannt sich ein lockeres Liningerüst aus. Diese Lininsubstanz ist an der Kernmembran und um das Kernkörperchen dichter gelagert, und diese beiden Zonen sind durch netzförmig angeordnete Trabekel mit einander verbunden. Das „Kerngerüst“ erscheint bei den meisten Färbungen aus ungleichmässig ausgesponnenen Zügen einer blassen Substanz zu bestehen, welche überall mit körnigen und stellenweise klümpchenartigen Verdichtungen besetzt ist. Auf Grund der Anwendung verschiedener Färbungen kommt v. Lenhossék zu dem Schluss, dass das Kerngerüst bei den Spinalganglienzellen eines (allen übrigen Kernen des Organismus zukommenden) Bestandtheils, nämlich des mit basischen Stoffen leicht tingirbaren Chromatins (M. Heidenhain's Basichromatin) vollkommen entbehrt und sich in seiner Gesammtheit acidophil verhält. Diese Annahme v. Lenhossék's steht theilweise in Widerspruch mit den Angaben Levi's, welcher in den Kernen der Spinalganglienzellen basophiles Chromatin nachweisen wollte.

Was das Kernkörperchen betrifft, so meint Ramón y Cajal, dass es Kerne giebt, in welchen das ganze Chromatin im Nucleolus concentrirt erscheint, denn bei Anwendung von Thionin, Toluidinblau und Methylenblau wird der letztere stark tingirt und giebt die Farbe auch bei nachträglicher Anwendung eines sauren Farbstoffes nicht ab. Die Untersuchungen v. Lenhossék's mit Anwendung des Ehrlich-Biondi'schen Gemisches führten diesen Forscher zu der Annahme, dass die Basophilie des Kernkörperchens nur eine beschränkte zu sein scheint.

Zum Zwecke der experimentell-pathologischen Studien erscheint es wünschenswerth, eine genaue Beschreibung der Strukturverhältnisse bei den meist gebräuchlichen Versuchsthieren festzustellen. Dies ist nur zum Theil von Lugaro und von Nissl geschehen.

Lugaro nimmt für den Hund folgende fünf Zelltypen an:

1) Grosse, helle Zellen mit zarten und dicht an einander gestellten Schollen, welche gleichmässig in dem ganzen Zellleib vertheilt sind. In der Nähe des Kerns sind dieselben etwas dichter gestellt. Der Kern ist gross, hell, mit einem Kernkörperchen versehen. Diese Zellen treten zahlreich in den Spinalganglien auf.

2) Helle, mittelgrosse Zellen mit unregelmässig gestalteten dünnen und dichten Schollen, die an der Peripherie grösser sind. Auch hier sieht man, dass die einzelnen Schollen nicht isolirt liegen, sondern mit einander durch feinere Fortsätze verbunden

sind. Der Kern ist hell und besitzt ein Kernkörperchen. Diese Zellen sind die zahlreichsten.

3) Kleine, dunkle Zellen mit kleinen und dichten Schollen. Grössere Schollen liegen in der Umgebung des Kerns. Die Zwischensubstanz ist diffus gefärbt. Der Kern ist diffus gefärbt und enthält zwei und mehrere Kerne. In der Häufigkeit ihres Vorkommens nehmen diese Zellen die dritte Stelle ein.

4) Kleine und mittelgrosse, helle Zellen mit grossen Schollen, welche aber in geringer Anzahl erscheinen und durch Fortsätze mit einander verbunden sind. Der Kern besitzt häufig mehr als einen nucleolus. Diese Zellen kommen in einer geringen Anzahl vor.

5) Grosse, helle Zellen mit lang ausgezogenen und mit einander in Zusammenhang stehenden Schollen, welche in concentrischen Bogen um den Kern herumziehen und somit an das streifenartige Aussehen eines Zwiebeldurchschnitts erinnern. Diese Zellen kommen in kleinster Anzahl vor (Fig. 2).



Fig. 2.
Normale Spinalganglienzelle beim Hunde (nach Lugaro).

Wir geben ferner wörtlich die Angaben Nissl's über die Spinalganglienzellen des Kaninchens.

Zweifellos giebt es, abgesehen von den verschiedenen Zustandsformen [Pykno-, Apyknomorphie und Chromophilie (ganz regelmässig sind z. B. sämmtliche randständig gelagerten Spinalganglienzellen total oder partiell chromophil)] und abgesehen von den kolossalen Grössenunterschieden und den Differenzen hinsichtlich der äusseren Gestalt eine Anzahl von verschiedenen Aequivalentformen.

Erklärung der Tafel I.

Figg. 1—6 nach v. Lenhossék; Figg. 7—8 nach Held

Fig. 1. Grössere Spinalganglienzelle (Menseh). Der Fortsatz entspringt von der Mitte der Längsseite. *a* = Pigment. Eisenhaematoxylin-Eosin.

Fig. 2 u. 5. Kleine, chromophile Spinalganglienzelle, etwas geschrumpft; Fig. 2 mit Kapselepithel.

Fig. 3. Mittelgrosse, grobschollige Spinalganglienzelle. *a* = Pigment. Toluidinblau-Erythrosin.

Fig. 4. Grosse helle Spinalganglienzelle. Der Randschollenkranz tritt sehr lebhaft hervor. Thionin-Erythrosin.

Fig. 6. Kleine ehromophile Spinalganglienzelle; mittlerer Theil des Zellkörpers homogen. Randschollenkranz.

Fig. 7. Ursprung eines Axeneylinderfortsatzes von der Spinalganglienzelle vom Hund (Erythrosin-Methylenblau). Nissl'sehe Zellkörperehen blau. Seitenstellung der Neurosomen und längliehe Maschenform des Axopongium. In den inneren Absehnitten des Ursprungshügels, welehe von Nissl'sehen Zellkörperehen bereits begrenzt sind, ist die Aenderung der Masehenform deutlieh zu sehen.

Fig. 8. Von einer Vorderhornzelle aus dem Lumbalmark vom Rind entspringender Axeneylinderfortsatz. (Erythrosin-Methylenblau). Nissl'sehe Zellkörperehen — blau (fein vaeuolisirt). Grundmasse — roth, sehr grob und deutlieh vaeuolisirt. Neurosomen sind entfärbt. (Am Sehnitt ist die gesehlossene Form der Längsvacuolen des Axosponginm vielfaeh deutlieh zu beobaehten.)

Tafel I und III enthalten nur Copieen nach von Lenhossék, Held, Nissl; versehentlich sind diese beiden Tafeln mit den Namen der Herausgeber dieses Buches beschriftet worden.

Fig. 1

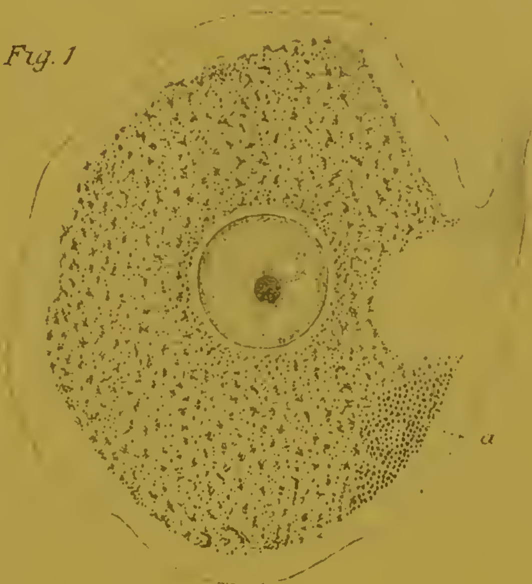


Fig. 2



Fig. 4.

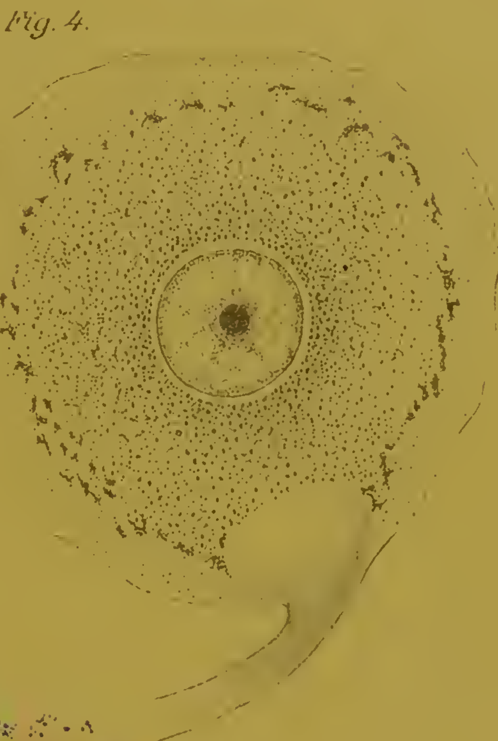


Fig. 3.



Fig. 7



Fig. 5

Fig. 6.



Fig. 8.



Fig. 1–6 nach [illegible] Fig. 7, 8 nach H. Held

W. A. Me[illegible] Lith. Inst. [illegible]

Fischer's medicin. Verlagsbuchhandlung
(H. Kornfeld)

Kapitel III.

Die Nervenzellen im physiologischen Zustande der Thätigkeit und der Ruhe.

Nachdem somit das morphologische Aussehen und zum Theil die Bedeutung einzelner Substanztheile der Nervenzelle festgestellt worden war, wandte man sich zur experimentellen Entscheidung der Frage, *wie die funktionirende und die ruhende Zelle aussieht.* Nissl selbst und dann auch v. Lenhossék, Lugaro u. A. suchten zu zeigen, dass man in den motorischen Zellen hauptsächlich zwei Zustände vorfinden könne, nämlich einen pyknomorphen Zustand der Zelle (wobei die Zelle verkleinert und dunkel aussieht und die Nissl'schen Zellkörperchen ganz nahe an einander liegen) und einen apyknomorphen (wobei die Zellkörperchen weiter von einander entfernt sind). Das pyknomorphe Stadium der Nervenzelle sollte dabei dem ruhenden Zustande der Zelle, das apyknomorphe dem Ermüdungsstadium entsprechen. Zahlreiche Forscher wollten diese Phasen auf einen verschiedenen physiologischen Zustand der Ganglienzelle, nämlich den der Ruhe und der Funktion, zurückführen. Nissl war wohl der erste, der den elektrischen Strom für die Entscheidung dieser höchst wichtigen Frage unter Benutzung seiner empfindlichen Alkohol-Methylenblaumethode angewandt hat. Er reizte den Facialiskern des Kaninchens und fand dabei eine grössere Anzahl von Zellen im Zustande der Pyknomorphie. Späterhin haben Vas, Lambert, Hodge, Mann, Lugaro u. A. auf demselben Wege die Lösung der Frage versucht.

Dieser Weg des Experiments scheint uns nicht ganz einwandsfrei zu sein, denn es kommt hierbei nicht nur die Wirkung des elektrischen Stromes auf den physiologischen Zustand der Nervenzellen in Betracht, sondern auch der Einfluss der Elektrizität als solcher und die damit verknüpfte physikalische und chemische Veränderung der Zellsubstanz. Dieselbe Ansicht wird auch von

v. Gehuchten vertreten, welcher ebenfalls der Meinung ist, dass das Aussehen der Nervenzelle nach Anwendung des elektrischen Stromes an der Nervenfaser oder der Nervenzelle (ev. dem Nervenzellencomplex) noch keine Berechtigung gebe, diesen Zustand der Zelle als einen der physiologisehen Funktion analogen aufzufassen. Die Anwendung des elektrisehen Stromes an einer Nervenfaser führe, nach v. Gehuchten, zu einer anormalen Erregung, die in die Reihe der durch chemische, thermische und traumatische Einflüsse bedingten Zustände zu stellen ist. Und in der That fand v. Gehuchten nach Durehschneidung des Halssympathicus dieselben Veränderungen in den entsprechenden Ganglienzellen, wie sie von Vas, Mann und Lugaro naeh Anwendung des elektrisehen Stromes beschrieben wurden.

Auch andere mehr instruktive Untersuchungen von Hodge, Mann, Demoor und Pergens, Pugnat bereehtigen uns noch nieht zu sicheren Schlussfolgerungen, obgleich dieselben zu zeigen scheinen, dass der Zustand der Funktion der Nervenzelle sich durch Volumenzunahme des Zellkörpers manifestirt, welehe von einer Verringerung der chromatisehen Bcstandtheile begleitet wird (vgl. v. Gehuchten, „L'anatomie fine de la cellule nerveuse“).

Um die Zellen im Zustande der relativen Ruhe zu untersuchen, stellte L. Jacobsohn Untersuchungen an den Winterschläfern (Igel) an. Er fand dabei keine wesentliche Alteration in den motorischen Vorderhornzellen. Hier sind auch die Untersuchungen von Pergens anzuführen, welcher an der belichteten Retina eine Verminderung des Chromatins fand, mit Ausnahme der Epithelschicht und der molekularen Schicht.

Den Plan der diesbezüglichen höchst interessanten Experimente könnte man, nach unserer Meinung, in der Weise modificiren, dass man etwa die motorische Region der Hirnrinde reizt und dann die Zellen des zweiten Neurons, d. h. die in entsprechenden Höhen des Rückenmarks liegenden Vorderhornzellen, welche in Folge der elektrischen Reizung der Rinde in Funktion gesetzt worden sind, untersucht. Bei einem solchen Experiment würde dann der physikaliseh-chemische Einfluss des unmittelbar auf die gereizte Zelle oder Faser wirkenden elektrischen Stromes wegfallen. Man könnte auch dasselbe peripherisehe motorische Neuron (Vorderhornzellen) nicht von der Hirnrinde aus, sondern vom peripherischen sensiblen Neuron aus (Spinalganglienzelle, hintere Wurzel) reizen und dann Vergleiche über das morphologische Aussehen der Vorderhornzellen anstellen. Die verschiedenen

Nüancirungen solcher Experimente liegen auf der Hand. Den Ruhezustand der Zelle sollte man ferner nicht mit der Ermüdung derselben nach übermässiger Funktion verwechseln. Ersteren kann man studiren, indem man entweder die Ausübung der Funktion des betreffenden Neurons beschränkt oder unmöglich macht (Durchschneidung peripherischer, motorischer und sensibler Nerven, Wegnahme von Muskelmassen und — von Gliedern bei Amputationen) oder durch Verringerung oder Abschliessung der dem Neuron zufliessenden Impulse, welche das letztere zur Funktion stets anspornen (Abtragung von Hirnrinde, Durchtrennung des Rückenmarks, der hinteren Wurzeln u. s. w.).

Es wäre, wie gesagt, von grossem Interesse, solche Versuchsreihen methodisch durchzuführen. Wir wollen aber an dieser Stelle besonders betonen, dass man sich dabei nicht nur auf die ausschliessliche Verwendung der Nissl'schen Methode beschränken soll. Diese an und für sich ausgezeichnete Methode zeigt uns doch im positiven Falle nur die Alterationen der chromatischen Schollen, welchen, wie oben gesagt wurde, wahrscheinlich nur eine nutritive Rolle zukommt. Ueber die für die Funktion wichtige Zwischen- oder Grundsubstanz giebt uns aber diese Methode keinen oder nur einen geringen Aufschluss (Mitfärbung). Man müsste also ausser dieser Methode ebenfalls die oben angeführten Methoden (Flemming, Held, M. Heidenhain) für die Darstellung der Grundsubstanz anwenden. Wir besitzen leider bis jetzt keine specifische und ganz distinkte Methode für die Darstellung dieser Grundsubstanz mit ihrem streifigen Aufbau, und es liegen bis jetzt fast gar keine Erfahrungen vor, welche uns zeigen könnten, inwiefern die für die normalen Verhältnisse von Flemming, Held u. A. benutzten Methoden sich auch für das Stadium der pathologischen Alterationen event. physiologischen Zustände bewähren. Allerdings beschrieb Lugaro bei Anwendung der Haematoxylinmethode Veränderungen nicht nur der geformten Substanz (Nissl'scher Zellkörperchen), sondern auch der Zwischen- resp. Grundsubstanz (s. unten); jedoch bedürfen diese Untersuchungen noch der Wiederholung und Erweiterung.

Kapitel IV.

Pathologische Veränderungen der Nervenzellen.

Die pathologischen Veränderungen der Nervenzellen sind bisher bei folgenden Eingriffen und Schädlichkeiten studirt worden.

I. Direkte traumatische Einwirkung.

Marinesco hat Verletzung der Centralorgane bei Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Fröschen herbeigeführt und beobachtet, dass in einzelnen Nervenzellen Karyokinese auftritt. Zu einer wirklichen Theilung des Zellkörpers kam es jedoch nie. Eine Neubildung von Nervenzellen ist daher ausgeschlossen.

II. Die Veränderungen der Nervenzellen bei indirekter traumatischer Einwirkung: Verletzung des peripherischen Nerven.

Zu diesen gehören hauptsächlich die Untersuchungen der Nervenzellen nach Durchschneidungen der motorischen und der sensiblen peripherischen Nerven.

A. Veränderungen motorischer Zellen bei mechanischer (traumatischer) Einwirkung.

Nissl fand nach peripherischer Durchschneidung des N. facialis schon sehr kurze Zeit nach der Operation deutliche krankhafte Veränderungen an den Zellen des Facialiskerns, die sich hauptsächlich in einem feinkörnigen Zerfall und in Rarefaktion manifestirten. Wenn auch die Veränderungen am deutlichsten nach 8—15 Tagen zu sehen waren, so war man doch im Stande, schon 24 Stunden nach der Operation dieselben mit Sicherheit festzustellen. — Flatau konnte dieselben Veränderungen an den Zellen des Oculomotoriuskerns bei Katzen nachweisen, bei welchen eine peripherische Durchschneidung des n. oculomotorius ausgeführt

wurde (3—12 Tage nach der Operation). Ferner konnte Flatau in Fällen von Amputation bei Menschen, in welchen der Tod wenige Wochen oder Monate nach der Amputation eingetreten ist, deutliche Veränderungen in den Vorderhornzellen entsprechender Rückenmarkssegmente nachweisen (Tafel II, Fig. 4). Wie auch von Nissl, Marinesco, Lugaro u. A. beschrieben wurde, sahen dabei die Vorderhornzellen hypervoluminös und abgerundet aus (Fig. 3 und Tafel II, Fig. 4); die Protoplasmafortsätze waren nur in einer sehr geringen Anzahl vorhanden. Ferner sah man statt der netzartig ange-

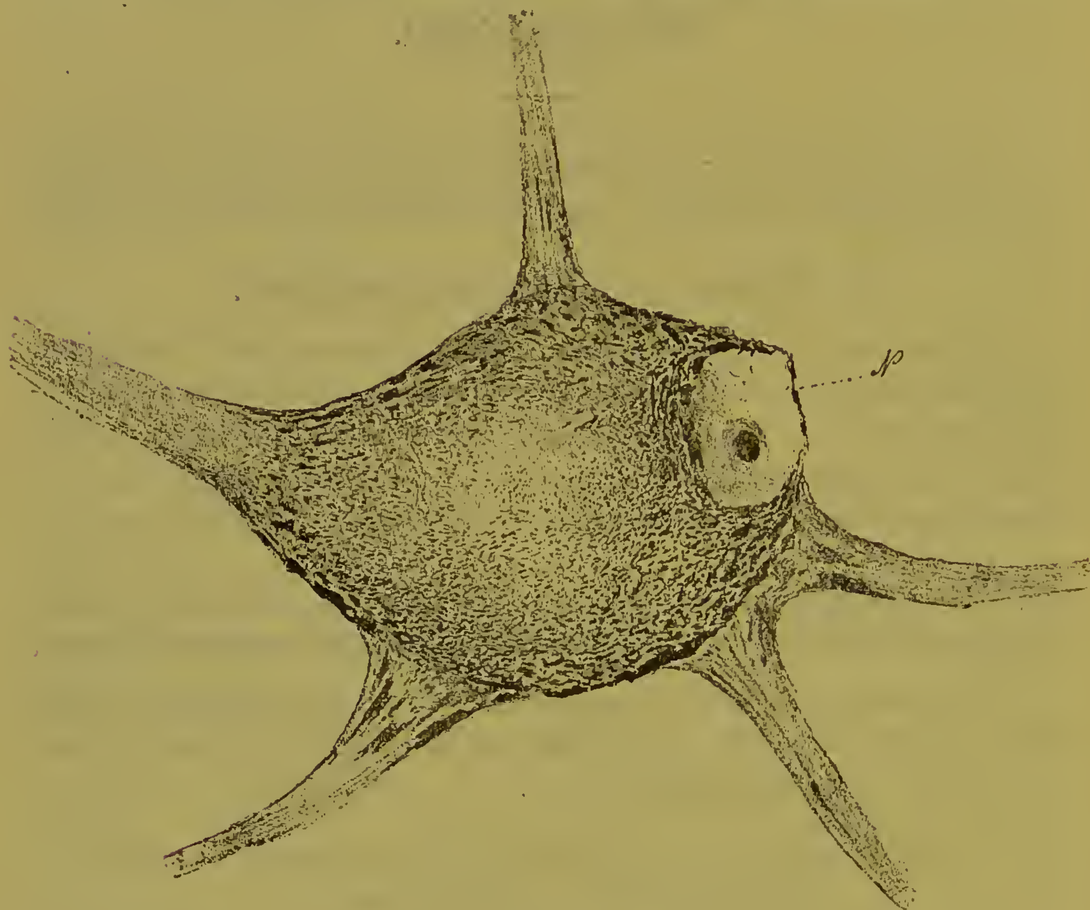


Fig. 3.
N — nucleus.
Veränderte motorische Zelle nach Continuitätstrennung ihres Axencylinderfortsatzes (nach Marinesco).

ordneten Nissl'schen Zellkörperchen (chromatophilen Schollen) eine pulverartige Masse, die den Zellleib erfüllte. Der Kern lag dabei oft excentrisch und mitunter sogar in einer Ausbuchtung des Zellkörpers.

Auch Sanó fand neuerdings analoge Veränderungen in mehreren Amputationsfällen. Von Interesse ist es, dass Sanó in einem

Erklärung der Tafel II.

Fig. 1 und **2.** Normale motorische Vorderhornzellen des Mensehen; chromophiler Zustand. In Fig. 2 kammartige Anordnung der Nissl'sehen Zellkörperehen.

Fig. 3. Vorderhornzelle von Tetanus beim Mensehen. Kernkörperchen, stark geschwollen, aufgebläht. Nissl'sehe Zellkörperchen normal angeordnet und geschwollen (in nicht hohem Grade).

Fig. 4. Vorderhornzelle naeh Amputation beim Menschen. Die ganze Zelle ist hypervoluminös und abgerundet. Die Nissl'schen Zellkörperehen zerfallen. Wandstellung des Kerns.

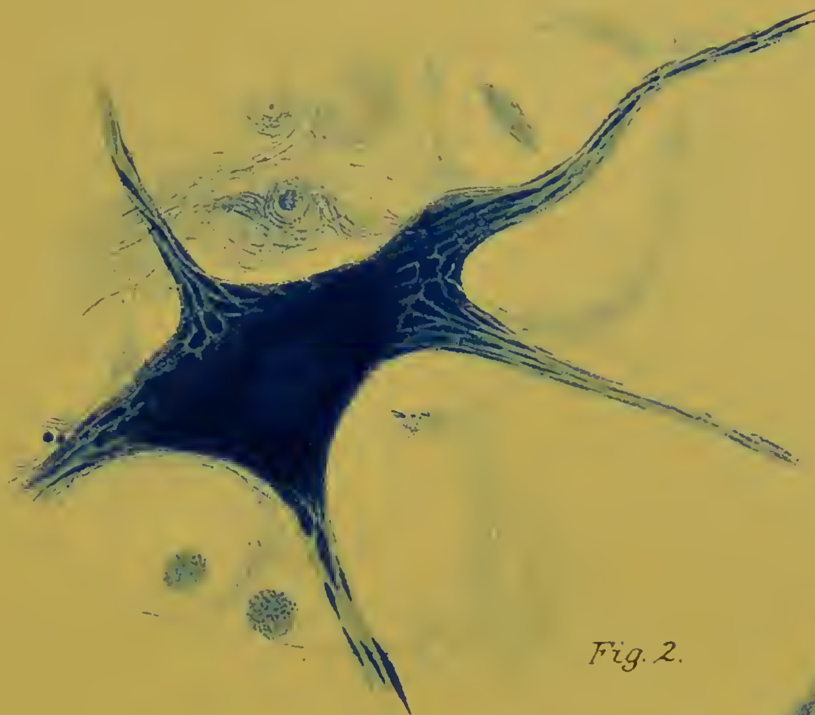


Fig. 1.



Fig. 2.

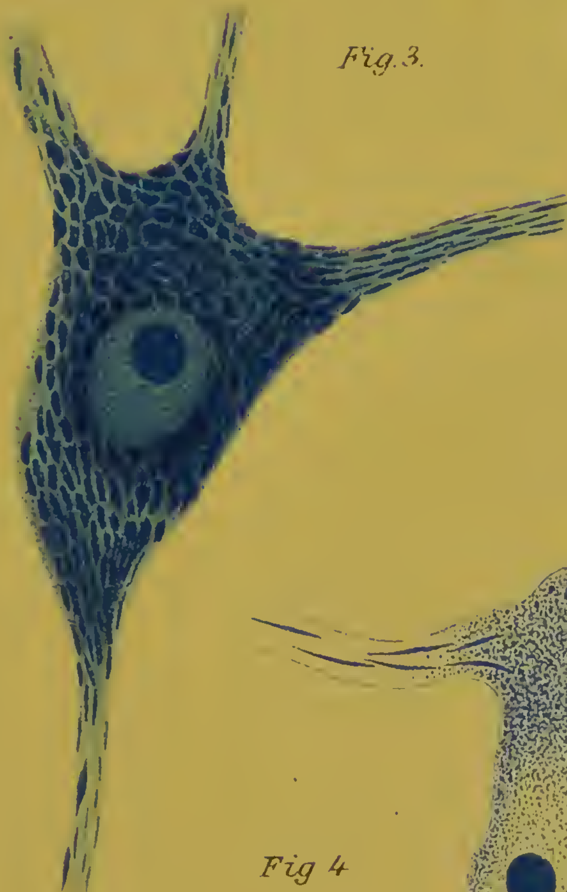


Fig. 3.

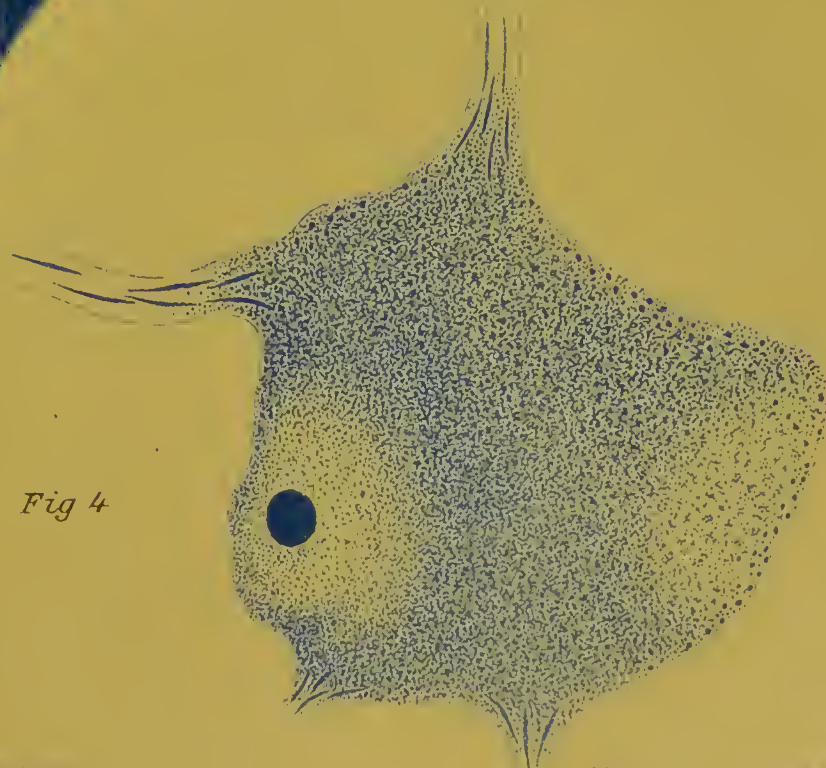


Fig. 4.

W. A. Meyn

Fischer's medicin. Verlagsbuchhandlung
(H. Kornfeld)



Falle, wo der Tod schon sehr kurze Zeit nach der Amputation (6 Stunden) eingetreten ist, analoge Zellalterationen gesehen hat, andererseits dieselben sogar nach 5 event. 7 Monaten noch constatiren konnte.

Es ist ferner zu bemerken, dass Flatau in einem Fall von peripherischer linksseitiger Facialislähmung beim Menschen im homolateralen Kern deutliche Veränderungen der Zellen und zwar auf den nach der Marchi'schen Methode behandelten Präparaten wahrnahm. Die Zellen der kranken Seite erschienen angeschwollen, wie aufgebläht. Ihre Conturen hoben sich von der Umgebung nicht so scharf heraus, wie an den Zellen der gesunden Seite. Während die Zellen der rechten (intakten) Seite fast vollständig mit schwarzen, runden Pigmentkörnchen ausgefüllt waren, erschienen die letzteren auf der erkrankten Seite nur an einem Pol der aufgeblähten Zellen angesammelt.

Marinesco, welcher seine zahlreichen hierher gehörenden Experimente neuerdings zusammenfasste (Pathologie générale de la Cellule nerveuse. La Presse médicale 1897 No. 8 und Pathologie de la cellule nerveuse. Rapport présenté au Congrès international de Médecine tenu à Moscou du 19.—26. août 1897), fand dieselben Veränderungen im Hypoglossuskern bei Kaninchen nach Durchschneidung des nervus hypoglossus.

Marinesco sieht nach Durchschneidung eines motorischen Nerven in den Ursprungsnervenzellen Veränderungen eintreten, welche er nach gewissen Stadien ordnet. Zunächst erfolgt ein Stadium der Reaktion, welches dadurch kenntlich ist, dass die Nissl'schen Zellkörperchen zerfallen: und zwar soll sich dies zuerst in der unmittelbaren Nachbarschaft des eintretenden Axencylinders geltend machen; sodann breitet sich diese Chromatolyse in der Zelle aus, wobei der Kern excentrisch zu liegen kommt. Die Nissl'schen Zellkörperchen werden in feinen Staub verwandelt.

Dies geschieht sowohl in den motorischen Nervenzellen nach Durchschneidung eines motorischen Nerven wie in den Ursprungsnervenzellen der sensiblen und Sympathicus-Fasern nach entsprechender Durchschneidung.

Auch nach centraler Durchschneidung sensibler Bahnen, welche Marinesco so ausführte, dass er die Kerne der Hinterstränge abtrug, hat er in den Zellen der Spinalganglien dieselben Veränderungen, jedoch geringeren Grades, aufgefunden.

Auf das Stadium der Reaktion folgt nun das der Restitution, welches er in folgender Weise studirte:

Marinesco durchschnitt den N. hypoglossus bei 5 Kaninchen und untersuchte den Kern desselben 24, 46, 73, 90 und 111 Tage nach der Durchschneidung.

24 Tage nach der Durchschneidung, zu einer Zeit, wo die Vereinigung der beiden Nervenenden sich zu bilden beginnt, sieht man bei schwacher Vergrösserung, dass die Färbung des Zellkörpers eine abnorm tiefe ist und dass die Zellen vergrössert sind. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass die tiefe Färbung der Zelle von der Dichtigkeit und Volumzunahme der Nissl'schen Zellkörperchen stammt, welche namentlich um den Kern herum auffällig erscheint. Marinesco betrachtet dies als eine Neubildung von Chromatinschollen, nach voraufgegangener Chromatolyse. Die Protoplasmafortsätze lassen in diesem Stadium gleichfalls neue Chromatinspindeln in sich entstehen. Gelegentlich sieht man noch an der Peripherie der Zelle Chromatolyse, während im Innern bereits grosse Nissl'sche Körperchen gebildet sind. Neben derartigen in Restitution begriffenen Zellen findet man solche, welche sich noch in dem Stadium der Reaktion befinden. Letztere zeigen ein helles Protoplasma und einen excentrisch gelagerten Kern.

Nach 46 Tagen befindet sich eine viel grössere Zahl von Zellen in der Restitution. Man findet zwar noch Zellen mit excentrisch gelagertem Kern, aber keine solchen mehr, welche das Stadium der Reaktion darbieten, jedoch einzelne sehr blasse, schwer sichtbare, verkleinerte, welche als degenerirte zu betrachten sind.

Nach 73 Tagen ist die Volumzunahme der Zellen und die Dichtigkeit der Nissl'schen Zellkörperchen noch eclatanter; ausserdem sieht man degenerirte Zellen. Nach 90 Tagen hat jene Restitutionsveränderung ihr Maximum erreicht. Man sieht einzelne so riesige Zellen, dass Marinesco sie als cellules géantes bezeichnet. Nach 100 Tagen tritt die Tendenz der Zellen, auf ihr normales Volum zurückzugehen, deutlich hervor. Nach 111 Tagen ist der Unterschied zwischen beiden Hypoglossuskernen viel geringer als bei den vorigen Zeitfristen; die Nervenenden waren vollkommen zusammengeheilt.

Die Nervenzelle geht also, um nach der Durchschneidung des Nerven wieder in den normalen Zustand zu gelangen, durch ein Stadium der Hypertrophie hindurch.

Die Restitution der Nervenzellen vollzieht sich nach Marinesco um so schneller, je jünger das Thier ist, und beim Hunde allgemein langsamer als beim Kaninchen; ferner geschieht sie um

so schneller, je prompter die Nervenenden zusammenheilen; bleibt die Verwachsung aus, so finden sich in grösserer Zahl degenerirte Nervenzellen.

Analoge Versuche mit ähnlichen Resultaten bekamen auch Ballet und Dutil, Lugaro, Colenbrander und v. Gehuchten. Letzterer fand, dass die Zellalterationen, die nach Durchschneidung peripherischer (motorischer) Nerven in den zugehörigen motorischen Zellen entstehen, ausschliesslich die chromatische Substanz betreffen, wobei man ein Stadium des Zerfalls und das der Restitution der chromatophilen Elemente feststellen kann. Das erstgenannte Stadium wird, nach v. Gehuchten, charakterisirt durch den vom Centrum nach allen Richtungen hin sich rasch verbreitenden Zerfall der chromatophilen Elemente. Durch diesen Zerfall wird die Turgescenz des Zellprotoplasmas verringert; die Zelle nimmt an Volumen zu, und der Kern wandert nach der Peripherie. Dieses erste Stadium beginnt, nach v. Gehuchten, etwa 40 Stunden nach Durchschneidung des Nerven, befällt fast gleichzeitig sämmtliche dazu gehörige Zellen und dauert 15—20 Tage, um dann dem Restitutionsstadium Platz zu machen. Dieses letztere Stadium dauert länger; nur langsam bilden sich die chromophilen Elemente wieder, und damit nähert sich auch die Zelle ihrem normalen Volumen und Aussehen. Das Restitutionsstadium dauert etwa 92 Tage nach der Durchschneidung, und die Zellen zeigen dabei den pyknomorphen Zustand (vergl. Marinesco). Der Kern zeigt ausser seiner veränderten Lagerung sonst keine morphologischen Abweichungen.

Alle diese Untersuchungen zeigen mit vollkommener Uebereinstimmung, dass das Schema des Waller'schen Gesetzes nicht mehr durchweg festgehalten werden kann, eine Folgerung, welche auch Klippel in seiner Abhandlung über die Neurone gezogen hat. Diejenige Anschauung, nach welcher die Läsion eines motorischen Nerven nur eine Schädigung des peripherischen Abschnittes des Nerven nach sich zieht und den centralen Theil desselben nebst der Zelle intact lässt, wie sie aus dem Schema des Waller'schen Gesetzes resultirt, muss als unrichtig bezeichnet werden. Der peripherische motorische Nerv stellt freilich ein Gebilde dar, welches in physiologischer und pathologischer Beziehung von der Zelle abhängt, aber auch die Zelle hängt vom peripherischen Nerven ab. Die Zerstörung jedes Theils des Neurons führt zu Veränderungen aller Theile desselben. Diese Veränderungen manifestiren sich bald mehr, bald weniger deutlich. Sie treten

auch in zeitlich verschiedenen Abständen von einander auf, und die Art der Veränderungen ist eine verschiedene, je nach dem die primäre Läsion die Dendriten, die Zelle selbst oder den Axencylinderfortsatz betrifft. Der deutliche Nachweis dieser Veränderungen ist zum grossen Theil von der Untersuchungsmethode abhängig, und deshalb ist es wichtig und nothwendig, die empfindlichen (Nissl'sche, Marchi'sche) Methoden auch bei pathologischen Untersuchungen des menschlichen Nervensystems anzuwenden. Wenn die bisherigen Untersuchungen uns einen gewissen Einblick in die Veränderungen des Neurons nach Schädigung seines Axencylinderfortsatzes gewähren, so sind unsere Kenntnisse über die Veränderungen der Dendriten bei Erkrankungen der übrigen Theile des motorischen Neurons und umgekehrt die Veränderungen des Neurons nach Alteration der Dendriten freilich noch sehr mangelhaft. Die Untersuchungen von Monti an den Hirnrindenzellen mittelst künstlicher Embolie zeigten, dass dabei zuerst die Dendriten erkranken und später auch die Zellkörper und der Axencylinderfortsatz.

Was die Frage betrifft, *warum die motorischen Zellen nach einem Trauma ihres peripherischen Nerven alterirt werden*, so können dafür mehrere Momente angeführt werden.

Ehe man auf die Deutung dieser Beobachtungen eingeht, bei welchen es sich vielfach um eine Lähmung der motorischen Funktionen gehandelt hat, soll hier zunächst der Begriff „Funktion“ präciser gefasst werden. Berücksichtigt man an dieser Stelle ausschliesslich das motorische direkte Neuron (motorisches Teleneuron), z. B. eine motorische Vorderhornzelle mit der aus ihr ausgehenden Nervenfaser, so kann dieselbe funktioniren (die Reize abgeben), wenn sie die motorischen Impulse entweder von den Reflexbahnen (von Endbäumchen des sensiblen Neurons oder des Strangneurons) oder von den Willensbahnen (von Endbäumchen der Fasern der Pyramidenbahnen) bekommt. Exner ist durch eine Reihe von Experimenten, die er und seine Schüler angestellt haben, dem Begriff der „Sensomobilität“ näher getreten, indem er mit diesem Namen die Bewegungsfähigkeit der Menschen oder der Thiere bezeichnete, sofern sie durch centripetale Nervenerregungen beeinflusst, beherrscht oder bedingt wird. Zur Klärung dieses Begriffes giebt *Exner* folgendes sehr anschauliche Beispiel: „Wenn man in Bergen viel klettert und einen steinigen Pfad hinangeht, und wenn durch irgend ein Interesse die instinktive Beobachtung des Weges ausser Acht gelassen wird, so kann es wohl geschehen,

dass man den Fuss flach aufsetzt, als wäre eine Steinplatte zu betreten, während thatsächlich ein Stein unter den Zehen (und nicht unter dem Fusse) sich befindet. Geschieht dieser Schritt mit einiger Hast, so wird der Fuss mit seinem vorderen Ende stark nach oben gebogen, nimmt dann genau die Stellung ein, welche die Kliniker künstlich erzeugen, um den Reflex hervorzurufen, und in der That tritt auch hier die Reflexzuckung ein und stellt sofort unseren Fuss unter Hebung der Ferse und des Unterschenkels in eine normale Stellung, indem zugleich das Sprunggelenk durch Muskelaktion festgestellt und dadurch die Gelenkbänder vor Ueberdehnung bewahrt werden. Im nächsten Moment sind wir dessen „bewusst“, dass wir in Gefahr waren, den Fuss zu „übertreten“. In diesem Falle erfährt die Willkürbewegung (Schritt) eine Regulirung durch sensorische Eindrücke (Zerrung von Gelenkbändern, Sehnen, Muskeln); diese Regulirung geschieht rein reflektorisch; die Gehirnrinde mit ihren Willkürimpulsen käme wohl immer zu spät, wenn Jemandem bei einem Schritt das Knie einknickt, wenn ein Schwimmer an einen Stein anstösst“ u. s. w. Aber nicht nur bei diesen, sozusagen drastischen Beispielen tritt die Bedeutung der Sensomobilität zum Vorschein; jede, auch die nachlässigste Haltung unseres Körpers bedarf einer grossen Menge von Innervationen.

Andererseits geht die grosse Bedeutung der sensiblen Reize für die Regulirung unserer Bewegungen aus den Experimenten hervor, bei welchen verschiedene rein sensible Nerven durchschnitten wurden. So z. B. werden die Gesichtsmuskelbewegungen nach einer Durchschneidung des n. trigeminus sehr geschädigt (Bell, Magendie, Filehne). Ein Esel, bei welchem der n. infraorbitalis durchschnitten war, verhielt sich fast so, als wäre seine Oberlippe gelähmt. Von grosser Bedeutung sind die Beobachtungen Krause's an Menschen, welchen das Ganglion Gasseri entfernt worden war. Er fand nämlich, dass bei diesen Leuten das Nasenrümpfen auf der operirten Seite schlecht ausgeführt wird, bei Aufblasen der Backen manchmal die Luft entweicht; manche Kranke konnten weder pfeifen noch den Mund spitzen u. s. w. Diese Angaben bilden ein Analogon zu den Untersuchungen von Mott und Sherrington, die nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln bei Affen Beeinträchtigung der Bewegungen in den segmentär entsprechenden Gliedern beobachtet haben. Alle diese Thatsachen zeigen, wie gross die Störung unserer Beweglichkeit bei Läsion der Reflexbahnen sein kann, trotz des Erhalten-

seins der Willensbahnen. Es folgt hieraus weiter, dass die Läsion des Axencylinderfortsatzes eines motorischen Teleneurons (Durchschneidung eines motorischen Nerven) mit dem Ausfall der Bewegung zugleich dahin führt, dass alle sonst während der Bewegung entstehenden und auf die motorischen Ganglienzellen regulirend wirkenden Reize wegfallen und dass deshalb die Zahl der Impulse, welche diese Zelle des direkten motorischen Neurons auf dem Wege der Sensomobilität erhält, geringer wird.

Es ist aber möglich, dass die Verringerung der zu der Zelle zufliessenden Reize auch auf andere Weise stattfindet. Es ist bekannt, dass bei einseitiger Erkrankung oder Wegfall eines paarigen Organs (einer Niere, einer Lunge) an Stelle der nicht mehr funktionirenden Seite die andere Seite die Funktion übernimmt. Man kann sich wohl denken, dass die willkürlichen und reflektorischen Erregungen, welche früher die entsprechenden Ganglienzellen des jetzt nicht mehr funktionirenden Organs zu einer Funktion anspornten, jetzt verringert werden oder überhaupt allmählich wegfallen und sich dagegen zu denjenigen Ganglienzellen der gesunden Seite wenden, welche die homologe Funktion ausüben und eventuell das Weggefallene ersetzen können. Ein analoges Verhalten könnte sich vielleicht bei einer Durchschneidung eines rein motorischen Nerven, z. B. eines n. oculomotorius, zeigen. Auch hier ist es möglich, dass die Willensimpulse und die reflektorischen Innervationen, welche die Augenbewegungen bedingen, den Kern des durchschnittenen, aber jetzt invaliden Nerven zu vermeiden suchen und sich wesentlich auf den Kern der gesunden Seite beschränken, eventuell übertragen werden. Wenn es möglich ist, dass, wie es Pflüger meint, die centripetalen Reize sich erst allmählich auf die zweckmässigeren und immer grösser werdenden anatomischen Reflexbahnen verbreiten und durch diese allmähliche Bahnung das Zustandekommen immer complicirterer Reflexakte ermöglichen, so kann man auch annehmen, dass die centripetalen Reize den Weg vermeiden werden, welcher für ihre reflektorische Auslösung unbrauchbar oder unzweckmässig geworden ist.

Wie man sieht, wird die Zahl derjenigen Erregungen, welche z. B. die Zelle des Oculomotoriuskerns normal erhält, nicht nur durch die Lähmung der Augenbewegungen (nach Durchschneidung dieses Nerven) — durch Wegfall der Sensomobilität — verändert werden, sondern auch (auf Grund unserer hypothetischen Annahme) durch die Vermeidung seitens der willkürlichen und reflektorischen

Bewegungsimpulse der für die Auslösung der letzteren unbrauchbar gewordenen Organe (in diesem Falle der Oculomotoriuskerne). Auf diesen beiden Wegen könnte also die Ganglienzelle eines motorischen Teleneurons, dessen Axencylinderfortsatz von der Zelle abgetrennt ist, weniger Erregungen bekommen. Da wir andererseits annehmen müssen, dass der Ernährungszustand der Ganglienzelle wesentlich von dem Funktioniren derselben abhängt, und dass ihre Funktion durch die zufliessenden Reize unterhalten wird, so kommt man zum Schluss, dass die Verringerung der zuströmenden Bewegungsinnervationen schon eo ipso den Ernährungszustand der Ganglienzelle beeinträchtigt und zu Alterationen derselben führt. Ausserdem kommt hier noch in Betracht, dass die Ganglienzelle des lädirten motorischen Teleneurons auch nicht mehr im Stande ist, diejenigen Bewegungsimpulse, die zu ihr hin gelangen, in normaler Weise zu verarbeiten, d. h. die erhaltene Erregung weiter zu transportiren. Diese Thatsache der Unmöglichkeit der Reizabgabe bei Abtrennung der motorischen Ganglienzelle von ihrem Endorgan hält v. Lenhossék für das wesentlichste Moment bei der Erklärung der Alteration der Ganglienzelle bei peripherischer Durchschneidung der motorischen Nerven.

Es mag hier noch kurz auf die Möglichkeit hingewiesen werden, dass bei traumatischer Läsion des motorischen Nerven die an der Verletzungsstelle bewirkte Zustandsveränderung eine Fortpflanzung in die Ganglienzelle finden kann. Dies kann man sich entweder als eine physikalisch bedingte molekuläre Erschütterung denken, welche sich mit sehr grosser Schnelligkeit ähnlich einer Wellenbewegung in die Ganglienzelle verbreitet, oder als eine chemische Veränderung, welche sich von Querschnitt zu Querschnitt zur Nervenzelle fortpflanzt.

Es entstehen, wie man sieht, nach Durchtrennung des Axencylinderfortsatzes eines motorischen Teleneurons Ursachen genug, die zur Veränderung des trophischen Zustandes der Ganglienzelle führen können, und die man schon nach einer kurzen Zeit mit der Nissl'schen Methode entdecken kann. Wir wollen hier nicht auf die Frage eingehen, welche dieser Ursachen (Verringerung der Zahl der Impulse auf zwei Wegen, Unmöglichkeit der Reizabgabe, Fortpflanzung der Zustandsveränderung von der Läsionsstelle her) die Hauptrolle spielt, und begnügen uns damit, darauf hinzuweisen, wie nothwendig Untersuchungen sind, welche die Veränderung der Ganglienzellen des motorischen Teleneurons nicht

nur nach Durchschneidung ihrer Nervenfaser, sondern auch nach ihrer Abtrennung von den Willensbahnen und von den Reflexbahnen zum Gegenstande haben.

Das weitere Schicksal der Ganglienzelle des motorischen Teleneurons (nach Durchschneidung ihres Axenfortsatzes) hängt davon ab, ob der Axencylinderfortsatz wieder mit seinem Endorgan in Verbindung tritt oder nicht. Wenn der durchschnittene Nerv nicht mehr sein Endorgan erreicht, dann gehen seine Ursprungszellen allmählich zu Grunde. Auf diese Thatsache hat schon Forel im Jahre 1887 in seinem ausgezeichneten Aufsatze „Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse" (Archiv f. Psychiatrie Bd. XVIII) hingewiesen; er sagt, dass, wenn eine Faser durch Dislocation verhindert wird, ihren Muskel wieder zu erreichen, das ganze Element mit Nervenzelle allmählich zu Grunde geht, weil es seine Funktion eingebüsst hat. Nicht immer aber fällt der Ausgang so fatal aus. Wenn der Axencylinderfortsatz keine besonderen Widerstände (Narben, Knochen, auch Resection grosser Nervenstücke u. s. w.) in seinem Bestreben, sich mit seinem Endorgan wieder zu verbinden, findet, so kommt es zu einer Herstellung des ganzen Neurons, die Funktion des letzteren wird wieder ermöglicht und, da die Ursachen für die Veränderung der Ganglienzelle wegfallen, so nimmt dieselbe ihr normales Aussehen wieder an. Es liegt nahe anzunehmen, dass die motorische Ganglienzelle eine gewisse Potenz besitzt, auf Grund deren sie den mit ihr zusammenhängenden Stumpf des Axencylinderfortsatzes mit trophischen Einflüssen versieht; diese Potenz, welche anscheinend für das peripherische motorische Neuron im Vergleich zu dem centralen sehr gross ist (geringe Regenerationsfähigkeit der weissen Substanz im Centralnervensystem), hat aber ihre Grenzen und bei Vorhandensein eines grossen Widerstandes für die Erreichung des Endorgans seitens der Nervenfaser hört sie wahrscheinlich schliesslich auf.

Aus der Thatsache des trophischen Einflusses, der seitens der nicht funktionirenden und sich mikroskopisch als verändert zeigenden motorischen Ganglienzelle abgegeben wird, geht hervor, dass die Anfangs nach der Durchschneidung der motorischen Nerven auftretenden strukturellen Veränderungen der Zellen ohne deutlichere Einwirkung auf die Ausübung dieser trophischen Einflüsse bleiben. Wenn aber der durchschnittene Axencylinderfortsatz mit seinem Endorgan nicht wieder zusammenwächst, dann treten auf Grund der oben angeführten Ursachen solche Veränderungen

der Ganglienzellen auf, welche auch die Ausübung der trophischen Funktion unmöglich machen, und dann geht das ganze Neuron zu Grunde.

Auf Grund dieser Betrachtungen ist es schon leichter, den auf den ersten Blick paradoxen negativen Sektionsbefund bei klinisch unter dem Bilde organischer Lähmungen verlaufenden Fällen und auch das Fehlen von Atrophien bei den hysterischen Lähmungen zu erklären. Goldscheider hat in seinem Vortrage „Ueber die Lehre von den trophischen Centren" einen diesbezüglichen Erklärungsversuch gemacht, indem er die Muskelatrophien in drei Gruppen theilt, nämlich in direkte (bei Schädigung des direkten motorischen Neurons), in indirekte (wenn im Nervensystem Läsionen stattfinden, welche den Zufluss der Erregungen zu den motorischen Zellen stören), und in Inaktivitätsatrophien, welche eintreten sollen, wenn die Leitungsbahn nicht unterbrochen ist, sondern die Glieder aus irgend einem Grunde (z. B. bei Hysterie durch Willenslähmung) nicht aktiv bewegt werden. Schon aus dieser Classification ist ersichtlich, dass bei der Entstehung von Atrophien die Störung des motorischen Teleneurons die Hauptrolle spielt; weniger gefährlich ist die Läsion derjenigen Reflexbahnen, in welchen die Erregungen zu den motorischen Zellen verlaufen; und noch weniger ausgesprochen (überhaupt fraglich) sind die Atrophien, welche bei der Lähmung unseres Willens stattfinden sollen. Bei der *scheinbar* vollständigen Lähmung der Hysterischen strömt doch eine grosse Menge von Erregungen auf dem Wege der Reflexbahnen zu den motorischen Vorderhornzellen; ausserdem werden die Bewegungsvorstellungen fortwährend von motorischen Innervationen begleitet. Die sogen. Inaktivität bedeutet also keinen vollständigen Wegfall von Bewegungsimpulsen; vielmehr gehen den motorischen Zellen Reize in einer zur Erhaltung genügenden Zahl zu.

Aber auch bei einer mit Lähmung verbundenen funktionellen Schädigung der motorischen Neurone braucht es noch nicht zu auffälligen Veränderungen der Struktur zu kommen. So kann man bei den oben erwähnten Fällen von Hemiplegie, Bulbärparalyse u. s. w. den negativen Sektionsbefund z. Th. damit in Einklang bringen, dass das vorübergehende Aufhören der Funktion der Ganglienzelle überhaupt keine entschiedenen Alterationen der Zellen erfordert. Hierfür spricht folgende von uns an Hunden und Kaninchen mehrmals beobachtete Thatsache: reizt man die Hirnrinde dieser Thiere mit starken Inductionsströmen, so entstehen

zunächst klonische (epileptische) Zuckungen in der entgegengesetzten Seite; fährt man mit der Reizung fort, so entwickelt sich, unmittelbar im Anschluss daran, eine Lähmung der vorher krampfartig bewegten Glieder. Dieser Lähmungszustand, welcher wahrscheinlich ein Analogon der postparoxysmalen vorübergehenden Lähmung bei symptomatischer Epilepsie des Menschen darstellt, verschwindet schon nach einem kurzen Zeitraum. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Erschöpfung der entsprechenden motorischen Nervenzellen; da dieser Zustand schon nach kurzer Zeit vorübergeht, so ist ersichtlich, dass die bei dem Funktionsausfall möglicherweise stattfindenden Veränderungen der Zellen sich schnell ausgleichen können.

Auch Mauthner hat bei der Besprechung der Fälle von Nucleärlähmung ohne anatomischen Befund auf die Möglichkeit geringer Veränderungen der Zellen bei Functionsausfall hingewiesen; „dass die Funktionen der Nervenkerne kaum ohne einen irreparablen degenerativen Processs vollständig sistirt werden können, beweisen die Fälle von geheilter Nucleärlähmung, ebenso wie die Jahrzehnte recidivirenden, also immer wieder zur Heilung kommenden Nucleärlähmungen. Secirt man einen Fall von acuter Nucleärlähmung in dem Momente, wo die Funktion eingestellt ist, dann wundert man sich höchlichst über den negativen Befund. Wäre die Nuclcärlähmung nach ein paar Monaten vollständig rückgängig und würde der Kranke zu dieser Zeit an einer anderen Todesursache sterben, dann würde sich Niemand wundern, dass die Nervenkerne anatomisch normal sind. Ich bin daher der Ansicht, dass die schwere Erkrankung der Nervenzellen, durch welche die Funktion zunächst aufgehoben wird, gegenwärtig mit dem Mikroskope gar nicht nachweisbar ist." Es liegt also nahe, den negativen Befund auch bei anderen ähnlichen Fällen damit zu erklären, dass es sich bei diesen um geringe Veränderungen der Zellenstruktur handelt, die aber ausreichen, um den Ausfall der Funktion zu bewirken und die mit gewöhnlichen Methoden nicht nachweisbar sind. Diese geringen, für die Funktion, nicht aber für das Fortexistiren der Zelle gefährlichen Strukturveränderungen erklärt Oppenheim in einem Falle von Hirnsymptomen bei Carcinomatose durch die Annahme der lähmenden Einwirkung der giftigen Stoffwechselprodukte auf gewisse Partien des Gehirns, ohne dass sich dieselben durch anatomische Veränderungen kundgeben müssten. Dass diese Strukturveränderungen mit feineren Methoden nachweisbar sein dürften, darüber kann wohl kein

Zweifel erhoben werden; vielleieht würde hier die Nissl'sehe Methode dasjenige entdeeken, was sieh in den mit gewöhnliehen Färbungsmethoden gewonnenen Bildern dem mit Mikroskop bewaffneten Auge entzieht. Denn die gewöhnlich zur Anwendung kommenden Methoden (Härtung in Chromsalzen mit nachträglieher Carmin-, Nigrosin- u. a. Färbung) sind einerseits zu wenig empfindlich, um uns einen Einbliek in die feinere Struktur der Zelle zu gewähren, andererseits können sie aueh Kunstprodukte verursaehen, die dann als krankhafte Veränderungen aufgefasst werden könnten; dies wurde hauptsäehlieh von Kreysig naehgewiesen und von Nissl u. A. bestätigt.

Wie die funktionirenden Ganglienzellen in allen diesen Fällen aussehen mögen, wissen wir vorläufig nicht, da sieh aueh die Erfahrungen mit der empfindliehen Nissl'sehen Methode bezüglieh der Feststellung des Aussehens der funktionirenden und der nieht funktionirenden (oder funktionsunfähigen) Ganglienzellen erst im Anfangsstadium befinden. Es gelang zwar Nissl dureh elektrische Reizung der Ganglienzellen einen anderen Diehtigkeitszustand der geformten Substanz mit einer gewissen Sieherheit festzustellen; dies führte ihn zur Aufstellung der Vermuthung, dass möglieherweise der versehiedene Tinktionsgrad einzelner Zellen innerhalb einer bestimmten Zellform doeh insofern eine funktionelle Bedeutung haben könnte, als dadureh versehiedene physiologisehe Zustände der gleiehen Funktion anatomiseh zum Ausdruek gelangen könnten. Um aber diese Zustände festzustellen, müsste man specielle, mit grosser Vorsieht (unter Aussehluss vieler nur dureh die Erfahrung zu beseitigenden Fehlerquellen) geführte experimentelle Untersuchungen anstellen.

Die Ansicht von v. Gehuehten ist folgende: Die Durehsehneidung oder überhaupt Besehädigung des Axeneylinderfortsatzes stört das Neuron in seiner anatomisehen und funktionellen Einheitlichkeit. Die Nervenzelle reagirt auf diese Störung mit Chromatolyse. Aber die Chromatolyse ist ohne Bedeutung für die Existenz der Zelle; vielmehr erholen sich die Zellen von dem Zustande der Chromatolyse, ohne in Degeneration zu verfallen. Das protoplasmatische Netz der Zwischen- resp. Grundsubstanz, welehe die Hauptrolle bei der Constitution der Nervenzelle spielt, bleibe dabei intakt. v. Gehuchten stützt sieh dabei auf Untersuehungen von Colenbrander und auf eigene. Colenbrander hat bei Kaninchen, welche 48 Tage naeh der Durehsehneidung der beiden oberen Stämme des Plexus braehialis getödtet worden

waren, keine Verminderung der Zahl der Nervenzellen im Vorderhorn der verletzten Seite gefunden. v. Gehuchten selbst hat den Hypoglossus durchschnitten und nach 52 Tagen keinen Unterschied in der Anzahl der Zellen der beiden Hypoglossuskerne finden können; auch nach 92 Tagen und nach einem Jahre war kein sicheres Resultat nach dieser Richtung hin zu verzeichnen. Auf einzelnen Schnitten waren Unterschiede zu sehen, auf anderen nicht. Jedoch giebt v. Gehuchten an, dass er selbst der Forderung, welche er stellt, nämlich alle Zellen des Kerns zu zählen, nicht genügt habe. Immerhin hat er den Eindruck, dass eine kleine Verminderung der Zellenzahl im Kern der verletzten Seite doch Platz gegriffen habe. Diese Degeneration ist der Autor aber geneigt als etwas Zufälliges anzusehen; er meint, dass der in Folge der Chromatolyse wandständig gewordene Kern gelegentlich ganz aus der Zelle verdrängt werde; eine solche entkernte Nervenzelle muss nach bekannten Erfahrungen degeneriren. Wir bemerken hierzu, dass bis jetzt noch niemals eine Ausstossung des Kernes bei Chromatolyse beobachtet ist und sind der Meinung, dass der geschätzte Forscher hierin zu weit gegangen ist. Aber selbst wenn diese Annahme richtig wäre, so müsste man doch die Degeneration der Zelle ursächlich auf die Läsion des peripherischen Axencylinders zurückführen. v. Gehuchten fand ferner, dass bei schnellem Zusammenwachsen des durchschnittenen peripherischen Nerven oder bei der für die Restitution so günstigen Ligatur des Nerven die Chromatolyse der Ursprungszellen schnell rückgängig wurde, während bei langem Bestehen der peripherischen Alteration auch die Chromatolyse lange Stand hält.

Wir wollen an dieser Stelle speciell darauf hinweisen, dass die Untersuchung der retrograden Degeneration nach Durchschneidung der motorischen Nerven ein sehr werthvoller Weg zum Studium der motorischen Kerne (event. Centren) ist. Man sollte die Thatsache der retrograden Veränderung der motorischen Zellen nach Läsion ihrer peripherischen Nerven viel mehr zur Feststellung der zu bestimmten Nerven und eventuell Muskeln und Muskelgruppen gehörigen Kerne ausnutzen, als es bisher geschehen ist. Dieser Untersuchungsmethode haben sich beispielsweise Bach und Bernheimer bedient, um die topographischen Verhältnisse des Oculomotoriuskerngebietes und den Zusammenhang der einzelnen Abschnitte des letzteren zu bestimmten Augenmuskeln festzustellen.

Auch A. Biedl bediente sich der Nissl'schen Methode zur Feststellung der vasomotorischen Rückenmarkscentren für die n. n.

splanchnici. Er durchschnitt zu diesem Zweck die letzteren bei Hunden und untersuchte das Rückenmark 14—18 Tage nach der Operation. Es zeigten sich die charakteristischen Alterationen (Zerfall der chromatischen Substanz) in den Zellen der Seitenhörner des untersten Hals- und in den Vorderhornzellen des oberen Brustmarks (vom 6. Hals- bis zum 5. Brustsegment).

B. Veränderungen der sensiblen Spinalganglienzellen bei mechanischer (traumatischer) Einwirkung.

Was die Veränderungen der Ganglienzellen nach Durchschneidung der peripherischen sensiblen Nerven betrifft, so ist die Zahl der Untersuchungen noch eine sehr geringe. Am ein-

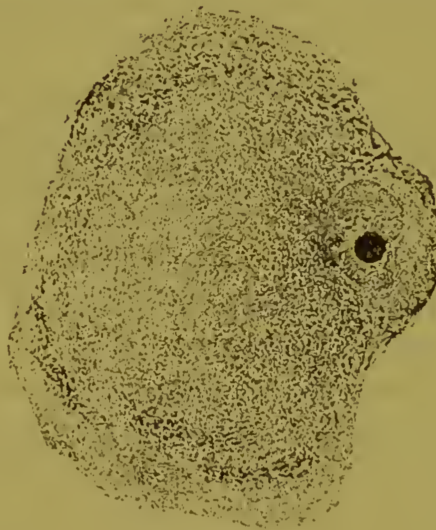


Fig. 4.
Stark veränderte Spinalganglienzelle vom Hund nach Durchschneidung des n. ischiadicus (nach Lugaro).

gehendsten hat sich mit dieser Frage Lugaro beschäftigt und ist dabei zu folgenden Resultaten gekommen:

Nach Abtragung eines breiten Hautstückes aus dem Rumpfe eines Hundes fand Lugaro nach Verlauf von 18 Tagen nur in wenigen Zellen der Spinalganglien Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen. Nach Excision eines Stückes aus dem nervus ischiadicus fanden sich in den Spinalganglienzellen eines Hundes, welcher 12 Tage nach der Operation gelebt hat, alle möglichen Stadien der Alterationen. Es waren ganz verschiedene Uebergangsformen von Zellen mit wenig vorgeschrittenem Zerfall der Zellkörperchen und intaktem Kern zu den Zellen mit deformirtem Zellkörper, zerfallenen Schollen, gerunzeltem und mitgefärbtem Kern, welcher dabei

nach der Peripherie auswanderte, vorhanden (Fig. 4). Nach einer ähnlichen Operation fand man in den Spinalganglien nach 35 Tagen starke Proliferation des Bindegewebes, deutliche Verminderung der Zahl der Spinalganglienzellen und Prävaliren intakter Zellen. Die veränderten Zellen zeigen auch hier alle möglichen Stadien der strukturellen Abweichung von der Norm. Die grosse Anzahl von intakten Zellen sei auf dem Wege der Restitution zu Stande gekommen. Nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln fand Lugaro normale Spinalganglienzellen nach Verlauf von 8 Tagen. Nach 40 Tagen fand man dagegen in vielen grossen Zellexemplaren eine ungewöhnlich starke Pigmentansammlung; sonst zeigten die Zellen keine deutlichen Veränderungen. Ebenfalls blieben die Spinalganglienzellen nach Durchschneidung der Hinterstränge intakt.

Aus diesen Experimenten zieht Lugaro den Schluss, dass die Spinalganglienzellen nach Schädigung ihrer peripherischen Aeste alterirt werden und event. zu Grunde gehen; dagegen bleiben dieselben unverändert nach Läsion ihrer centralen Fortsätze. Es sei aber nicht ausgeschlossen, dass die Läsion der centralen Aeste, wenn sie längere Zeit andauert, schliesslich zur Alteration der Spinalganglienzelle führen könne.

Bezüglich der Reaktion der Zellen der Spinalganglien auf peripherische Nervenläsionen hat v. Gehuchten (und Nélis) Folgendes gefunden: Er wählte zur Prüfung das ganglion plexiforme des N. vagus. Es wurde Vagus und Sympathicus auf einer Seite durchschnitten; bei anderen Thieren wurden die betreffenden Nerven einer Ligatur in der Dauer einer Minute unterworfen. Die Untersuchung des Ganglions fand statt 24, 32, 40 Stunden, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20, 36, 52, 53, 92 Tage nach der Durchschneidung bezw. der Ligatur.

32, ja 24 Stunden nach der Durchschneidung des Vagus in der Halsregion, ca. 2 cm unterhalb des Ganglions, zeigten die Zellen desselben bereits deutliche Veränderungen. Dieselben bestehen in einer Auflösung der Nissl'schen Zellkörperchen, welche im Centrum der Zelle beginnt und schnell zur Peripherie fortschreitet. Zugleich vergrössert sich die Zelle und der Kern rückt an die Wand. Diese Alteration erreicht nach 15 Tagen ihren Höhepunkt. Nach diesem Stadium der Dissolution der chromatophilen Substanz treten die Zellen in das Stadium der Degeneration, in welchem sie zu Grunde gehen. Es besteht also nach v. Gehuchten ein durchgreifender Unterschied zwischen den Folgen der Durch-

schneidung eines motorischen und eines sensiblen Nerven; in beiden Fällen kommt es zur Chromatolyse der Ursprungszellen, aber während die motorischen Zellen sich grösstentheils erholen, gehen die Spinalganglienzellen zu Grunde.

v. Gehuchten erklärt diese Differenz dadurch, dass die motorische Zelle nach Durchschneidung des peripherischen Nerven unter dem Einflusse der ihr zugehenden trophischen Reize verbleibt, während die Spinalganglienzelle nach Durchschneidung des peripherischen Nerven derselben ermangelt. v. Gehuchten stellt sich also auf den Standpunkt der von Marinesco und Goldscheider ausgesprochenen Lehre.

In der unlängst erschienenen Arbeit von Darkschewitsch werden die Untersuchungen eines seiner Laboranten, Mehring, mitgetheilt, welcher nach Durchschneidung des n. ischiadicus beim Meerschweinchen und Tödtung desselben „eine nicht zu kurze Zeit nach der Operation“ eine deutliche Atrophie der Zellen in den entsprechenden Spinalganglien auftreten sah (die beigegebene Abbildung zeigt dies deutlich).

R. Flemming hat bei Hunden und Kaninchen den n. ischiadicus lädirt und dann die entsprechenden Spinalganglien zu verschiedenen Zeiten nach der Operation mit der modificirten Nissl-schen Methode untersucht. Er hat seine specielle Aufmerksamkeit dem Volumen der Zellen gewidmet und fand Folgendes: Die Spinalganglienzellen verändern sich nach Läsion des peripherischen Nerven sehr, und zwar beginnen die Veränderungen wahrscheinlich am 4. Tage nach der Operation und sind ganz sicher vorhanden nach 7 Tagen. Eine der ersten Veränderungen besteht in Verkleinerung des Kerns, wobei oft auch das Kernkörperchen kleiner wird. Die Kerne nehmen dabei oft eine excentrische Stellung an. Die Nissl'schen Zellkörperchen verändern sich in der Weise, dass sie sich um den Kern gruppiren und dass ihre Zahl und Grösse abnimmt. In manchen Fällen kann man einen Zerfall der Zellkörperchen constatiren.

Diese Untersuchungen sind allerdings noch zu spärlich, um daraus ganz sichere Schlüsse zu ziehen. Sie dürfen ein Interesse beanspruchen, besonders in Bezug auf die Frage, die von v. Leyden und Goldscheider bei Besprechung der Tabes aufgeworfen worden ist, nämlich ob eine Läsion der peripherischen sensiblen Fasern die bekannte „Barrière“, nämlich das Spinalganglion und die analogen Gebilde zu überschreiten vermag. Die oben geschilderten Experimente zeigen, dass die Zellen dieser „Barrière“ bei gewissen

Bedingungen erkranken können, wie dies auch bei Tabes constatirt wurde (Wollenberg, Ströbe, Oppenheim).

Fast sämmtliche oben citirten Arbeiten basiren auf der Anwendung der Nissl'schen Methode. Ausserdem wurden aber auch Untersuchungen mit Zuhilfenahme der Golgi'schen Methode angestellt. So fand Ceni nach Durchschneidung des Rückenmarks bei Hunden ausser der bekannten secundären Degeneration in der weissen Substanz auch Veränderungen in der grauen Substanz und zwar oberhalb und unterhalb der Läsionsstelle. Die Veränderungen der Nervenzellen bestanden darin, dass frühzeitig nach der Operation (4 bis 5 Tage) circumscripte Anschwellungen an den Protoplasmafortsätzen entstanden, welche in centripetaler Richtung nach der Zelle auftraten, während nach 60 bis 80 Tagen eine fortschreitende Anschwellung in centrifugaler Richtung zu sehen war. In den Axencylinderfortsätzen zeigen sich später oder früher Veränderungen nach dem operativen Eingriff. Die Schlüsse, die man aus den nach der Golgi'schen Methode untersuchten pathologischen Fällen ziehen kann, dürften jedoch nur mit grosser Vorsicht gemacht werden.

Die bisher beschriebenen Veränderungen betrafen stets ein und dasselbe Neuron. Für die Pathologie des Nervensystems ist es aber von einer eminenten Bedeutung, die Frage zu entscheiden, *ob die Läsion eines Neurons sich ausschliesslich auf die Alterationen nur im Gebiete dieses Neurons beschränkt, oder ob dieselbe auch auf das zweite Neuron übergehen kann, welches mit dem ersteren in contactartiger Verbindung steht.*

Die hierzu gehörigen experimentellen Daten sind noch zu spärlich, um diese Frage zu entscheiden. Die Untersuchungen von Monakow, Moeli, Langley und Grünbaum und Anderen haben Alterationen im thalamus opticus, corpus geniculatum, corpus quadrigeminum, tractus opticus nach Läsion des Occipitallappens festgestellt. Auch konnte Nissl Veränderungen in den Thalamuskernen nach Entfernung von Hirnrinde zeigen. Hierzu gehört auch die von Marinesco constatirte Veränderung nicht nur des motorischen, sondern auch des dorsalen (sensiblen) Vaguskerns nach Durchschneidung des peripherischen n. vagus. Ferner berichtete neuerdings v. Gehuchten über Alterationen in den Kernen des n. acusticus (im Hirnstamm) nach Durchschneidung des n. acusticus (nach Verlauf von 72 und 82 Stunden). Daraus zieht v. Gehuchten den Schluss, dass die Neurone, welche mit einander in Ver-

bindung stehen, auch auf einander einen trophischen Einfluss ausüben, und dass dieser Einfluss unbedingt nöthig für das Erhaltensein der normalen anatomischen und physiologischen Integrität erscheint.

III. Veränderungen der Nervenzellen nach toxischen und infectiösen Einwirkungen.

Die Resultate der Untersuchungen der Nervenzellen nach Einwirkung von giftigen Substanzen fallen verschieden aus, je nachdem man das Gift lange oder kurze Zeit auf das Nervensystem einwirken lässt. Die meisten Untersuchungen betrafen den Einfluss der chronischen Vergiftung. Nissl wandte die von ihm als subacute maximale bezeichnete Vergiftung an und nur wenige Forscher studirten den Einfluss der acuten Vergiftung auf die Nervenzellen.

Chronische Vergiftungen.

Schaffer fand nach chronischer Bleivergiftung (Kaninchen und Hunde, welchen 200—300 ccm von 5 proc. essigsaurer Bleilösung einverleibt worden waren) an den Nervenzellen zwei Degenerationsformen: 1) einen feineren körnigen Zerfall und 2) Homogenisirung = Verschmelzung des Chromatins mit der achromatischen Substanz. Nach chronischer Arsenvergiftung konnte er die von Nissl beschriebene Vergrösserung, Abrundung und das Dunklerwerden der Nissl'schen Zellkörperchen nicht constatiren. Dagegen wurden die Nissl'schen Zellkörperchen schollig und zerfielen dann in kleine Körner. Nach chronischer Antimonvergiftung war die Zwischensubstanz stark mitgefärbt und die Zellkörperchen etwas blasser und plump. Später trat Homogenisirung ein; der homogene Zellkörper wurde nach und nach blasser, während der Kern noch seinen scharfen Rand beibehalten hat.

Pándi konnte bei Kaninchen nach chronischer Vergiftung mit Brom, Cocain, Nicotin und Antipyrin charakteristische und bei den verschiedenen Giften differente Alterationen der Nervenzellen constatiren. Die Bromvergiftung zeigte fleckweise auftretende Veränderungen, welche in körnigem Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen oder in sclerotischer Atrophie der Zellen mit intensiver Färbung der Zwischensubstanz und des Kerns bestanden. Bei Cocainvergiftung treten diffuse Veränderungen auf, die Zellen sind angeschwollen und abgeblasst. Bei Nicotinvergiftung färben sich dagegen die Zellen intensiv und erscheinen sclerosirt. Bei Anti-

pyrinvergiftung entsteht eine diffuse Schwellung der Zellen, die Nissl'schen Zellkörperchen zerfallen in Körnchen, die mit der Zwischensubstanz zusammenfliessen; ausserdem scheinen die Nervenfortsätze hypertrophisch zu sein.

Vas fand in den Nervenzellen deutliche Veränderung nach chronischer Vergiftung mit Nicotin und Alkohol, und zwar konnte er sie sowohl in den Vorderhornzellen des Rückenmarks wie in den Zellen der spinalen und sympathischen Ganglien nachweisen. Als erste Veränderung tritt die Alteration der Nissl'schen Zellkörperchen auf; dieselben zerfallen zunächst und es tritt dann eine homogene Schwellung des Zellleibs auf. In vorgerückteren Stadien erscheinen die Zellen dunkler als in der Norm.

Berkley fand bei Kaninchen nach Vergiftung mit Alkohol Veränderungen in den Grosshirnzellen und den Purkinje'schen Zellen (Golgi'sche Methode): viele Pyramidenzellen waren verkleinert, die Dendriten sahen angeschwollen aus und verloren ihre Dornansätze; der Axencylinderfortsatz blieb unverändert. Dieselben Veränderungen zeigten auch die Purkinje'schen Zellen. Aehnliche Veränderungen fand Berkley nach Vergiftung mit Ricinus und bei Hundswuth.

Lugaro hat unlängst den Einfluss der Arsen- und der Bleiintoxication studirt und dabei nicht nur die geformte Substanz (Nissl'sche Zellkörperchen) mit der Nissl'schen Methode, sondern auch die Zwischen- resp. Grundsubstanz des Zellprotoplasmas (mit Haematoxylin) untersucht.

Die Arsenvergiftung wurde bei 2 Hunden vorgenommen, welche täglich subcutan 2 bis 8 mgr Kali arsenicosum erhielten. Nach 43 Tagen trat Abmagerung, Zittern, spastische Parese ein. Ein Hund wurde nach dieser Zeit getödtet, der andere wurde noch weitere 50 Tage leben gelassen (ohne weitere Arseninjection).

Es zeigte sich dabei in den Spinalganglienzellen eine Chromatolyse, die in verschiedenem Grade entwickelt war, wobei der um den Kern liegende intakte Zellabschnitt sich scharf von der mehr peripherischen alterirten Zone abgehoben hatte (Fig. 5). Der Kern blieb normal, das Kernkörperchen zeigte häufig hellere rundliche Stellen. Die Chromatolyse war besonders stark in den grossen Zellexemplaren entwickelt. Bei Anwendung des Delafield-schen Haematoxylins sah man, dass der normal (durch die compacten Schollen) etwas verdeckte concentrisch fibrilläre Bau der achromatischen Zwischensubstanz (Grundsubstanz) besonders deutlich zu Tage trat (ähnlich wie dies in den motorischen Zellen nach Durch-

schneidung ihrer peripherischen Nerven der Fall ist) und zwar in denjenigen Abschnitten, in welchen man bei der Anwendung der Nissl'schen Methode Chromatolyse feststellen konnte. Die mit Flemming'schem Gemisch behandelten Präparate zeigten zerstreute schwarze Körnchen im Zellleib (beginnende Fettdegeneration). Bei dem zweiten Hund (welcher noch 50 Tage ohne Arseninjection gelebt hatte) zeigte die Mehrzahl der Spinalganglienzellen normale Verhältnisse; vielleicht war in einzelnen Zellen die Restitution keine vollkommene. In ganz vereinzelten Zellen nur konnte man sehr weit vorgeschrittene Alterationen nachweisen: völlige Aufhebung der Struktur, feinkörnigen Zustand des Protoplasmas, starke Verkleinerung und intensive Verfärbung event. auch Schwund des Kerns. — Im Rückenmark konnte man nach Aufbewahrung in Müller'scher Flüssigkeit hellere Verfärbung der Pyramidenseiten-

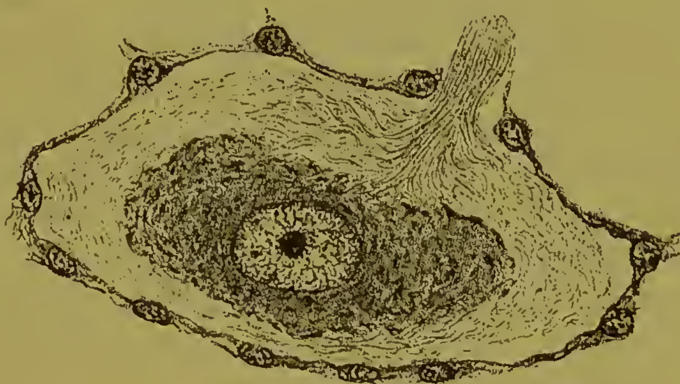


Fig. 5.
Spinalganglienzelle vom Hund. Arsenvergiftung.
Peripherische Chromatolyse (nach Lugaro).

stränge und hellere Streifen am äusseren Rande der Goll'schen Stränge constatiren (am deutlichsten im Halsmark).

Was die Vorderhornzellen betrifft, so zeigten sie die von Nissl beschriebenen Alterationen. Einzelne Zellen waren normal. In den Haematoxylinpräparaten liess die Grundsubstanz meistens normalen fibrillären Bau erkennen. Die Strangzellen zeigten stärkere Veränderungen: Chromatolyse und keinen fibrillären Bau der Grundsubstanz in den stark alterirten Zellen. In der Kleinhirnrinde fand Lugaro deutliche Alterationen in den Purkinje'schen Zellen: diffuse Färbung, unscharfe Conturirung der Schollen. In der Hirnrinde waren nur geringe Veränderungen der Nervenzellen nachweisbar: blasse und unscharf conturirte Schollen.

Bei dem zweiten Hunde fand sich in den Rückenmarkszellen bereits ein Zustand völliger Restitution vor. Ebenso im Kleinhirn.

Dexler vergiftete ein Pferd chronisch mit steigender Dosis von reinem *Arsenik* (1—7 gr täglich) und untersuchte mit der Nissl'schen Methode das Centralnervensystem des Thieres nach Ablauf von 45 Tagen. In den letzten Tagen traten Muskelschwäche, Diarrhöe, vorübergehende Temperatursteigerung bis auf 39,8 °, Appetitlosigkeit, Zittern, heftige Koliken u. s. w. ein. Die mikroskopische Untersuchung ergab in den drüsigen Organen, namentlich in der Leber und den Nieren, schwere parenchymatöse Degenerationen und ausserdem deutliche Alterationen in den lumbalen und sacralen Spinalganglienzellen und in den Rückenmarkszellen. Im Gross- und Kleinhirn waren dagegen keine sicheren Anomalien festzustellen. Die *Spinalganglien* wiesen neben einer überwiegenden Anzahl normaler Zellen zwei abnorme Arten auf: Eine, bei welcher der Zellleib nahe seiner Peripherie Gewebspartien enthält, welche der normalen ziemlich grossen Körnchen entbehren und durch die feinsten Formelemente vertreten sind. Bei der anderen, sehr seltenen Art ist das Protoplasma an seiner Peripherie gekörnt, die färbbare Substanz daselbst dunkelblau, der Rand dadurch scharf conturirt; gegen die Mitte zu werden die Körnchenzüge schmaler, kleiner, ihre Zwischensubstanz immer breiter, und im Centrum fehlen die Körnchengruppen gänzlich; der Zellkern ist verschwunden. In den *Vorder- und Seitenhörnern des Lumbalmarks* sieht man inmitten einer grossen Zahl ganz normaler Zellen andere, die eine eigenthümliche Tüpfelung zeigen. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass diese grobe Punktirung durch helle, schwach gefärbte Zellpartien dargestellt wird, welche keine Körnchengruppen enthalten. Ein weiterer sehr seltener Entartungszustand wurde bei einigen wenigen Zellen gefunden, die durch eine ungemein dunkle Kernumrandung auffielen; der Kern erschien dabei von groben, dunkelblauen Ballen umhüllt. Weit wichtiger ist eine dritte und zwar die häufigste Form, bei welcher innerhalb der Vorderhornzellen des *ganzen* Rückenmarks eine partielle Homogenisirung der Körnchenhaufen und eine vermehrte Färbbarkeit der Zwischensubstanz zugegen ist. Diese Alteration findet man in 2—3 Zellen eines Schnittes, und sie ist im Lumbalmark stärker ausgeprägt als im Halsmark.

Bei der *Bleiintoxication* benutzte Lugaro vier Hunde, welchen subcutan 5procentiges plumbum aceticum eingespritzt wurde. Der erste Hund wurde nach 63 Tagen getödtet (erhielt im Ganzen 2,55 gr plumb. acet.), der zweite nach 8 Monaten, der dritte

nach 31 Tagen (erhielt 3,1 gr), der vierte nach 37 Tagen (erhielt 3,7 gr).

Die Veränderungen der Spinalganglienzellen fielen ganz anders als bei Arsenvergiftung aus. Man fand hier eine diffuse Abbröckelung der Schollen und eine progressive Abblassung der letzteren; es fehlte das Fortschreiten des Processes von der Peripherie nach dem Centrum zu. Die Schollen waren in eine pulverartige Masse verwandelt, die den ganzen Zellleib erfüllte (Fig. 6). Der Kern bleibt zunächst intakt, dann verkleinert sich derselbe. In den Haematoxylinpräparaten ist der fibrilläre Bau der Zwischensubstanz nicht sichtbar. Nur bei dem zweiten Hunde, welcher nach

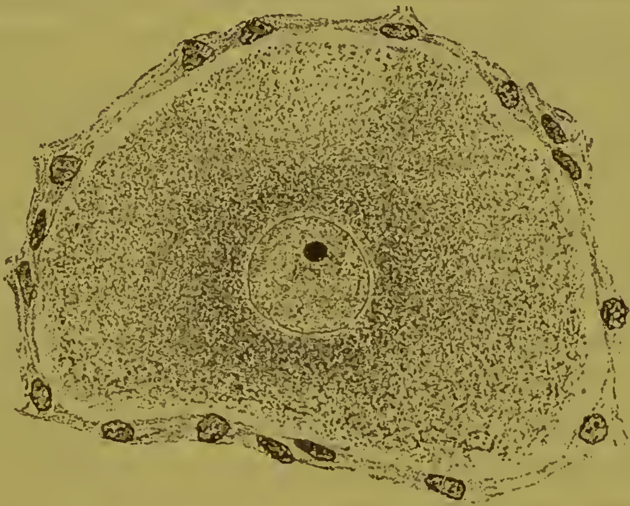


Fig. 6.
Spinalganglienzelle vom Hund. Bleiintoxication.
Diffuse fortgeschrittene Chromatolyse (nach Lugaro).

erfolgter Bleiintoxication lange Zeit ohne Bleiinjection gelebt hatte, waren keine Alterationen vorhanden. Im Rückenmark fand man im Vorderhorn normale Zellen mit pathologisch veränderten vermischt. In den letzteren zeigen die Schollen eine „désagrégation in situ“ d. h. sie erscheinen bei starker Vergrösserung in Folge stärkeren Auseinanderweichens der Körnchen mehr gekörnt als in der Norm. Ferner sieht man Zellen mit abgeblassten Schollen und Chromatolyse, welche aber nicht so weit vorgeschritten ist wie in den Spinalganglienzellen. Die Haematoxylinpräparate zeigen keinen fibrillären Bau. In der Kleinhirnrinde fanden sich die für Arsenvergiftung charakteristischen und an den Spinalganglienzellen erforschten Alterationen, nämlich peripherische Chro-

matolyse mit erhaltenem fibrillären Bau der Grundsubstanz. In der Hirnrinde konnte man in einigen Zellen Schwellung mit diffuser und weit vorgeschrittener Chromatolyse constatiren, in anderen jedoch waren die Alterationen geringerer Natur.

Lugaro schliesst aus seinen Untersuchungen, dass bei den Intoxicationen in erster Linie die geformte (chromatische) Substanz befallen werde, wobei die Stärke der Veränderung von der Giftart und dem Zelltypus abhängig sei. Er vertritt somit die von Nissl ausgesprochene Ansicht, nämlich, dass verschiedene Gifte zu verschiedenen Alterationen eines und desselben Zelltypus führen und dass ein und dasselbe Gift auf die verschiedenen Arten der Zellen in differenter Weise einwirkt. Ferner meint Lugaro, dass die Alterationen der geformten (chromatischen) Substanz restitutionsfähig, die der achromatischen (Zwischen- resp. Grundsubstanz) dagegen wahrscheinlich nicht mehr reparabel seien. Der Kern werde zuletzt alterirt. In den Protoplasmafortsätzen entwickeln sich die Alterationen später als im Zellleib selbst.

Brauer untersuchte das Nervensystem (auch unter Anwendung der Nissl'schen Methode) von 23 Kaninchen, welche chronisch, subacut und acut mit Quecksilber vergiftet waren (per os, subcutan und intravenös). Die besten Dienste leistete dabei die Methode der intravenösen Injection mit der Koch'schen Spritze (1 % Hydrarg. formamid., 2 % Hydrarg. succinamid. und $3\frac{1}{4}$ % Hydrarg. Kal. jodat.). Dabei zeigte sich in klinischer Hinsicht, dass schon nach geringen Giftmengen und zwar bald nach Application derselben die allerstärksten Nieren- und Darmalterationen zu Stande kommen. Gelingt es nun aber, die Giftdosis zu steigern und namentlich relativ schnell die grössere Menge des Quecksilbers in den Kreislauf zu verbringen, so entwickeln sich wohl gleichzeitig mit den Darm- und Nierenaffectionen, jedenfalls sehr bald nach dem Beginn derselben schwere, allgemeine, das Krankheitsbild alsbald beherrschende Lähmungserscheinungen. Das Krankheitsbild charakterisirt sich durch zunehmende Parese bei Steigerung der Reflexe und ausgesprochener Ataxie. Die pathologische anatomische Untersuchung ergab, dass man nebst normalen motorischen Vorderhornzellen auch alterirte Zellen in allen Präparaten constatiren konnte (Nissl'sche Methode). Das Verhältniss dieser beiden Zellarten war bei den einzelnen Versuchsthieren ein sehr verschiedenes. Die Alterationen befallen selten die Nervenzelle in toto. Es finden sich zunächst an der Peripherie des Zellleibes verschieden grosse Stellen, wo die Nissl'schen

Zellkörperchen einen Zerfall zeigen; die letzteren erscheinen krümelig, wie zertrümmert und sehen entweder feinkörnig oder wie derbere Körnchen aus. Nicht immer bleiben diese Zerfallskörner an Ort und Stelle liegen, sie verstreuen sich vielmehr auf die ungefärbte Substanz, so dass die Zelle wie mit feinem Sand überstreut aussieht. Ausser dieser Zellalteration findet man auch den Zerfallsprocess sich um den Kern abspielen. Der Zerfallsprocess ist in den Zellen verschiedentlich stark ausgeprägt, und in einigen Zellen findet man alle Nissl'schen Zellkörperchen mehr oder weniger stark im Zerfall begriffen. Die Zwischensubstanz ist vielfach leicht mitgefärbt. Der Kern zeigt nichts Abnormes. Es ist speciell zu bemerken, dass die peripherischen Nerven, die Spinalganglien und die weisse Substanz des Centralnervensystems auch bei Anwendung der empfindlichen Osmiummethoden keine Alterationen zeigten. Brauer nimmt an, dass diese primären degenerativen Veränderungen der motorischen Vorderhornzellen von einer direkten Beeinflussung durch das Quecksilber abhängig sind.

Subacute maximale Vergiftungen (vergl. Tafel III).

In seinem auf der Jahresversammlung des Vereins deutscher Irrenärzte im Jahre 1896 gehaltenen Vortrag berichtete Nissl über die Alterationen, welche er in den verschiedenen Zellarten bei subacuten maximalen Vergiftungen hatte nachweisen können. Bei dieser Vergiftungsart bekommt das Thier möglichst lange Zeit hindurch täglich ein normales Quantum Gift, welches so bemessen ist, dass das Leben der Thiere durch die einzelne Dosis gerade nicht mehr in Frage gestellt ist. Der Vergiftungsprocess kann sich dabei je nach der Giftart von wenigen Tagen bis auf Monate erstrecken; das Experiment endet mit dem Tode des Thieres.

Die Veränderungen der Vorderhornzellen bei Arsenvergiftung (Tafel III, Fig. 1) charakterisiren sich durch Schwellung und Auflösung sowohl der gefärbten (Nissl'scher Zellkörperchen) als auch der ungefärbten Substanz, und zwar zeigt sich die Zerstörung meistens zuerst an einem bestimmten Ort der Zelle, um dann die gesammte Zelle zu ergreifen. Im Allgemeinen bietet die veränderte Vorderhornzelle eine birnenförmige Gestalt dar. Jener Zelltheil, welcher sich zum Stiel der Birne verjüngt, ist am besten erhalten, immerhin zeigt auch er blasse, wie aufgequollene, plumpe Schollen. Man kann hier die gefärbte von der ungefärbten Substanz nicht mehr mit Bestimmtheit unterscheiden, indem einzelne der gequollenen Schollen

fast ganz die Fähigkeit verloren haben, sich zu färben. An dem abgerundeten Zellkörpertheil ist die Alteration noch weiter vorgeschritten: keine Andeutung der normalen Struktur ist hier mehr zu entdecken. Der grösste Theil der Zelle ist kaum gefärbt und man findet nur Reste der gefärbten Substanz in Form von unregelmässigen blassgefärbten Brocken und Schollen. Der Kern ist verändert und hebt sich nicht scharf ab.

Auch in den Zellen des obersten Ganglion sympathicum fand Nissl bei der subacuten maximalen Arsenvergiftung hochgradige Veränderungen: Abblassung und theilweises Verschwinden

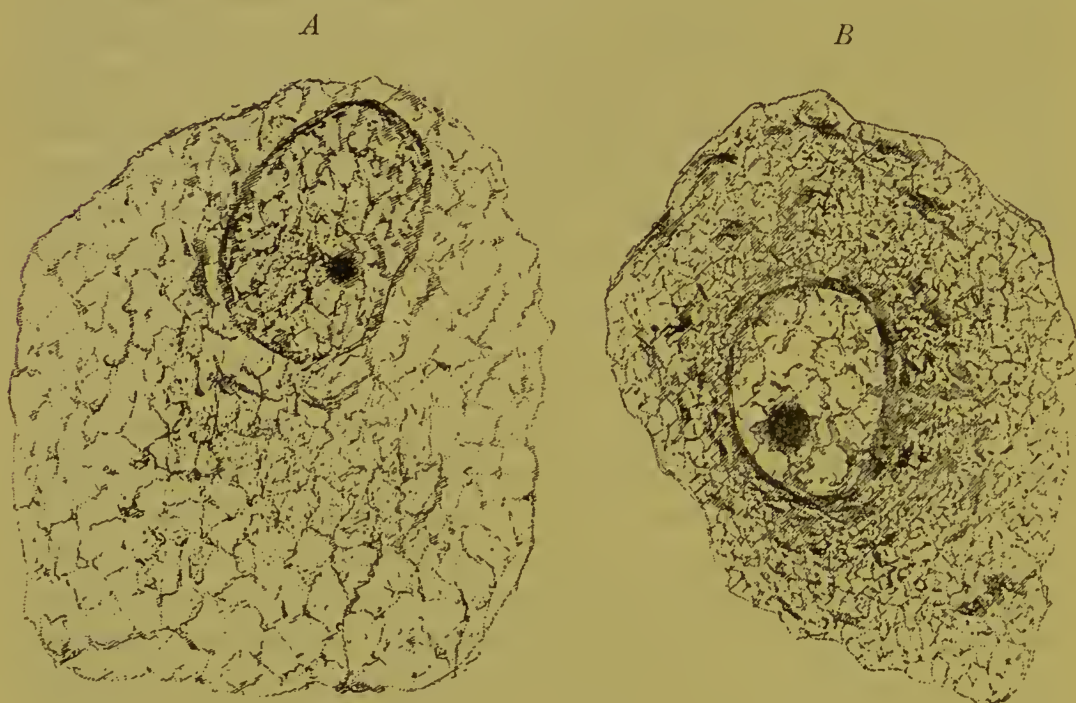


Fig. 7.
Spinalganglienzelle vom Hund. Arsenvergiftung (nach Marinesco).
A — Vollständiger Schwund der Nissl'schen Zellkörperchen mit Erhaltensein des Spongioplasmas. Zwischensubstanz nicht gefärbt mit breiten Maschen. Knotenpunkte sehr deutlich.
B — Einige Nissl'sche Zellkörperchen erhalten. Zwischensubstanz mitgefärbt, zeigt schmale Maschen.

der färbbaren Substanzportionen und Alterationen des Kerns, welcher, ohne stärker tingirt zu sein, enorm verkleinert ist.

Marinesco führte gleichfalls subacute maximale Arsenikvergiftung bei Thieren herbei. Er injicirte arsenigsaures Kali subcutan Hunden in Dosen von 4 bis 12 mgrm. Zwei Hunde starben nach 20—25 Tagen; ein dritter wurde nach 30 Tagen

getödtet. Marinesco fand bei einer grossen Zahl von Nervenzellen des Rückenmarks und der Spinalganglien Chromatolyse der peripherischen Schicht des Zellkörpers, während die central gelegenen Nissl'schen Zellkörperchen fast intakt geblieben waren. In einigen Zellen sieht man rings um den Kern eine etwas hellere Zone, welche gleichfalls der Chromatinschollen beraubt ist. Bei einer fortgeschritteneren Chromatolyse sieht man die netzförmige Struktur der ungefärbten Zwischensubstanz, welche dabei verschiedene Dichtigkeit der Maschen ihres Netzes aufweist (Fig. 7 A und B) und welche durch den Schwund des Chromatins zu Tage tritt. Bei den Vorderhornzellen trifft man vorzugsweise eine diffuse Chromatolyse an.

Bei subacuter maximaler Bleivergiftung fand Nissl in den Purkinje'schen Zellen der Kleinhirnrinde schwere Veränderungen. Die Zellen sehen blass aus und zeigen an manchen Stellen unbestimmte Conturen. Die färbbare und die nicht färbbare Substanz sind nicht mehr von einander zu trennen; man findet vielmehr eine blassblaue fleckige Masse, in welcher an einzelnen Stellen etwas stärker tingirte Körperchen auftreten. Der Kern scheint etwas verkleinert zu sein.

In den Spinalganglienzellen fand man bei dieser Vergiftungsart ein blasses Aussehen der Zellen, welches durch die Abblassung, Verkleinerung und Verminderung der färbbaren Zellkörperchen verursacht war. Diese Veränderung betraf hauptsächlich die kleineren Zellkörperchen, während die grösseren viel weniger alterirt sind. Auch das Kernkörperchen erschien klein und blass. Die Kernsubstanz zeigte auf ungefärbtem Grunde kleinere und grössere unregelmässige blass gefärbte Flecken.

Die Zellen der Hirnrinde zeigen gleichfalls nach Vergiftung mit Bleicarbonat deutliche Veränderungen. Es findet eine Auflösung des Zellleibs statt und auch der Kern geht dabei zu Grunde. Die Zwischensubstanz wird mitgefärbt und geht ebenfalls einer Auflösung entgegen. Was die Kerne betrifft, so erscheinen dieselben stärker tingirt, die Kernkörperchen und die Kernmembran verschwinden. Jedenfalls leitet auch hier der Zerfall der färbbaren Substanz die Auflösung der Zelle ein (Abblassung und Schwund der Nissl'schen Zellkörperchen), so dass man schliesslich statt der normal gebauten Zellen nur unbestimmte blassblaue und schattenhafte Gebilde vorfindet.

Die Veränderungen, welche Nissl bei subacuter maximaler Trionalvergiftung in den motorischen Vorderhornzellen feststellen

konnte, waren folgende: im ersten Stadium der Veränderung wird die normale Struktur des Zellleibs verwaschen und es verschwindet der Unterschied zwischen der gefärbten und der nicht gefärbten Substanz, zugleich erfolgt eine Auflösung der gefärbten Theile. Rasch schreitet der Process fort und es kommt zum Zerfall der gefärbten Theile, so dass die Zelle sich bald in toto verkleinert, ihrer Fortsätze beraubt erscheint und blass gefärbt ist. Der Kern bleibt anscheinend lange Zeit erhalten, aber im weiter fortgeschrittenen Stadium verändert sich auch dieser: Schwund der Zellmembran, Mitfärbung, geringe Verkleinerung des Kernkörperchens. — Auch sind die Purkinje'schen Zellen der Kleinhirnrinde hochgradig verändert, während die Zellen der Körnerschicht intakt zu sein scheinen.

Bei Phosphorvergiftung (Tafel III, Fig. 2) kommt es zu einem wirklichen Zerfall der Vorderhornzellen, verbunden mit Veränderungen des Kerns (Homogenisirung und grössere Färbbarkeit). Auch hier ergreift der Zerfallprocess die Zelle nicht in toto, sondern in ihren einzelnen Regionen, ohne ein regelmässiges topographisches Verhältniss zu zeigen. In einem noch wenig vorgeschrittenen Stadium der Zellalteration zeigt der Kern keine Veränderungen und der Zellkörper ist von natürlicher Configuration mit Fortsätzen versehen; doch scheint die Zelle kleiner geworden zu sein. An einzelnen Zellabschnitten sind die Nissl'schen Zellkörperchen kaum verändert, an anderen jedoch erscheinen sie, besonders in den Dendriten, als blass gefärbte, grösstentheils krümelige, schollige und körnige regellos gelagerte Massen. Im weiteren Degenerationsstadium erscheint die Zelle bedeutend verkleinert und auch der Kern nimmt erheblich an Grösse ab. Der normale Bau der Zelle ist hier völlig verschwunden und die gefärbte Substanz zeigt einen Zerfall zum Theil in Form einer staubartigen Masse, zum Theil in Form von krümeligen Massen und Körnchen. Unmittelbar um den Kern sind die aus dem Zerfall der gefärbten Substanz entstandenen Körnchen zu einem dichten stark gefärbten Substanzbrocken zusammengeballt. Ferner treten rundliche absolut ungefärbte Stellen auf (Verflüssigungsvorgänge).

Bei noch weiter gediehener Degeneration ist die Atrophie der Zelle noch hochgradiger, die Fortsätze sind fast nicht mehr erkennbar. Der ehemalige Zellleib stellt nur einen geschrumpften Haufen tief gefärbter Körnchengruppen dar, welche durch Spalten und unregelmässige Zwischenräume von einander getrennt sind. Der Kern ist stark verkleinert, tief gefärbt, fast homogen.

Erklärung der Tafel III.

(Nach Nissl.)

Fig. 1. Die linke Zelle ist die gesunde; die rechte die mit **Arsenik** vergiftete Nervenzelle.

Fig. 2. Die in der rechten oberen Ecke befindliche Zelle ist gesund; alle übrigen Zellen stammen von mit **Phosphor** vergifteten Thieren.

Fig. 3. Die in der rechten unteren Ecke befindliche Zelle ist gesund; die übrigen stammen von mit **Veratrin** vergifteten Thieren.

Fig. 1.

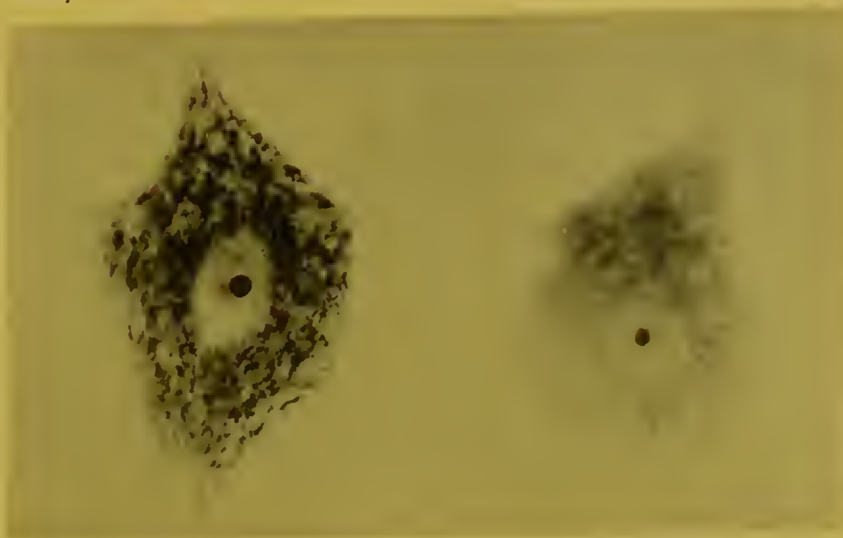


Fig. 2.

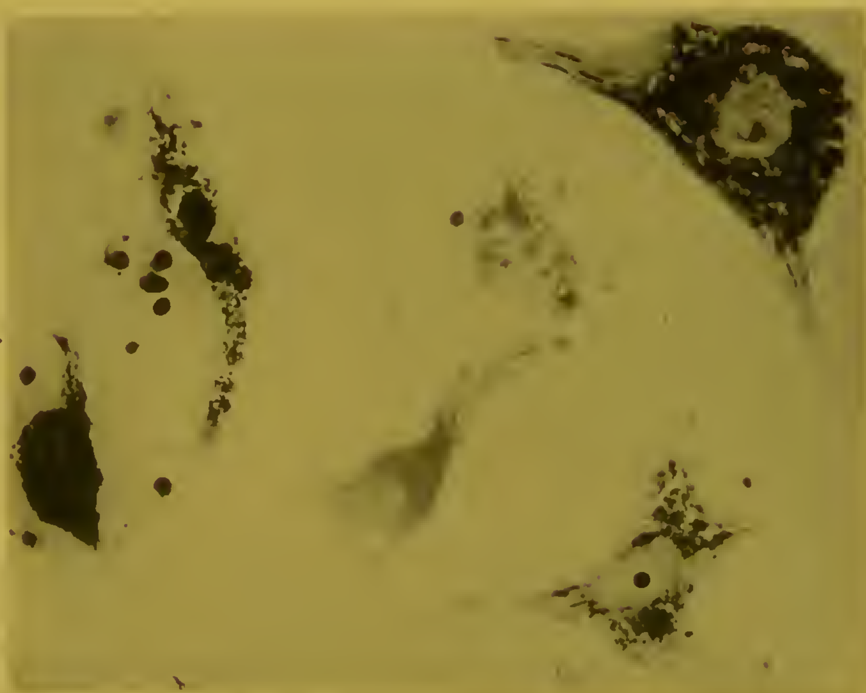
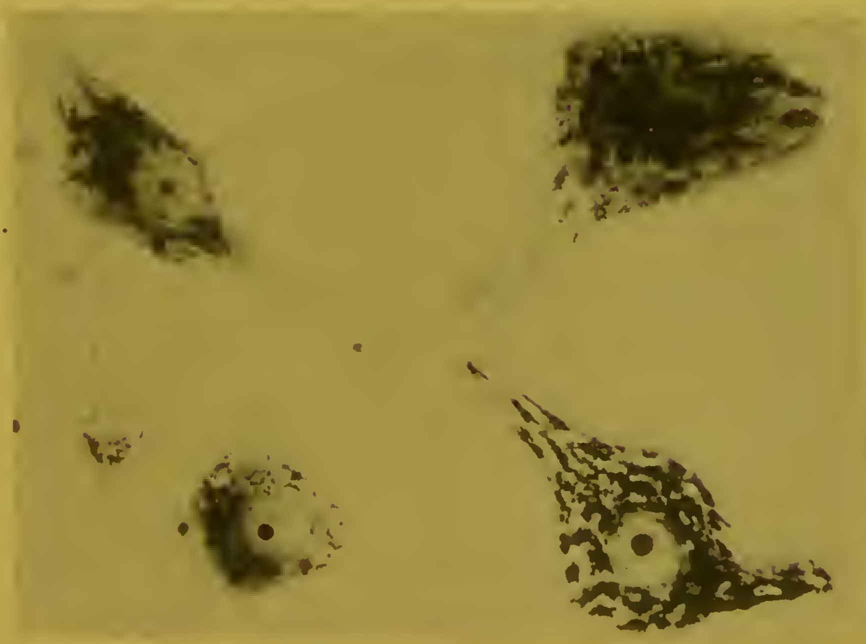


Fig. 3.



rlag von Fischer's medicin. Buchhandlung H. Kornfeld. Kunstanstalt Carl Schütte, Berlin W.

Auch die Zellen der *Hirnrinde* zeigten bei der Phosphorvergiftung deutliche Alterationen: enorm erhöhte Färbbarkeit der Zwischensubstanz, Schwund der Nissl'schen Zellkörperchen, homogen-körniges Aussehen der Zellen, Dunklerwerden und Verkleinerung des Kerns. In der Folge Abblassung der Zellen, Verschwinden der Fortsätze, unscharfe Conturirung des Kerns, Abblassung des Kernkörperchens. Schliesslich Schattenfiguren der ehemaligen Zellen.

Bei der subacuten maximalen *Veratrinvergiftung* (Tafel III, Fig. 3) verändert sich die färbbare Substanz in der Weise, dass einzelne Substanzportionen einem lokalen Schwund unterliegen, wodurch es zur Lückenbildung kommt. Unter dem Einfluss des Veratrins wird nämlich das Nissl'sche Zellkörperchen derart verändert, dass in höchst unregelmässiger Weise einzelne der dasselbe zusammensetzenden Körnchen abblassen und verschwinden, während die Färbbarkeit anderer Körnchen nur wenig alterirt wird. Späterhin scheint auch die ungefärbte Substanz an dem Zerfallsprocesse Theil zu nehmen, wodurch ein undeutliches, verwaschenes Bild entsteht. Die Fortsätze sind fast ganz von färbbaren Körpern entblösst. Die Kerne werden kleiner (sind nicht homogen und nicht mehr färbbar). In diesem vorgeschrittenen Stadium kann die Zelle lange verweilen. Wirklich aufgelöste Zellen trifft man sehr selten.

Bei der *Alkoholvergiftung* findet man in den motorischen Vorderhornzellen zunächst eine Art Rarefieirung der färbbaren Substanz, welche in höchst unregelmässiger Weise vor sich geht. Die Nissl'schen Zellkörperchen blassen ab und verschwinden, wobei die Umgebung des Kerns relativ am wenigsten betheiligt wird. Die Zellen verlieren ihre Fortsätze. Da die ungefärbte Zwischensubstanz gleichzeitig schwindet, so kann es zu einer starken Schrumpfung der ganzen Zelle kommen. Die Rarefieirung und Abblassung der gefärbten Körperchen lässt sehr bald die Kernmembran in voller Ausdehnung erscheinen. In den Zellen der *Hirnrinde* findet man sehr ausgedehnte Zellalterationen: keine einzige Zelle zeigt normalen Bau. Man sieht vielmehr rundliche, äusserst blass gefärbte, schattenhafte Gebilde, deren zellige Natur nur daran erkenntlich ist, dass in ihrem Innern sich eine Andeutung des ehemaligen Kerns befindet. Der Kern ist kleiner, vielfach eckig. Kernkörperchen ist nicht mehr zu erkennen. Fortsätze sind verschwunden. Schliesslich verschwindet der Kern. Die

Veränderungen des Zellkörpers gehen mit einer leichten Schwellung desselben einher. Noch nicht sicher gestellt ist es, ob die Zellen in verschiedenen Hirnrindeschichten in gleicher Weise befallen werden.

Bei der subacuten maximalen Silbervergiftung ist die Veränderung der Zellen eine sehr schwere, mit dem Ausgang in eine hochgradige Atrophie des Zellleibes, des Kerns und der Fortsätze. Ist es so weit gekommen, so sieht man zahlreiche Gliazellen die erkrankten Nervenzellen umgeben. Im Beginn der Erkrankung zeigt die motorische Vorderhornzelle eine etwas stärkere Färbbarkeit ihrer Zwischensubstanz und erste Anfänge der Veränderungen der gefärbten Körperchen. In den Fortsätzen sind die letzteren zum Theil erheblich abgeblasst, im Zellleib enger an einander gereiht. Wegen der pathologischen Färbbarkeit der Zwischensubstanz sind Axencylinderfortsatz und Dendriten auf viel weitere Strecken sichtbar, als es in der Norm der Fall ist. Am Ursprungshügel des Axencylinders erkennt man eine feine, aber deutliche Streifung, welche fächerartig vom Zellleib gegen den Fortsatz zieht. Die Ursache dieser Streifung kann vorläufig nicht angegeben werden. In einem weiter fortgeschrittenen Stadium findet man statt der normalen Struktur blasse kleine Zellen mit kleinem Kern und winzigem Kernkörperchen. Die Struktur des Zellleibs wird zu einer sonderbar „netzartigen“. Die färbbaren Körperchen nehmen zunächst die Gestalt klobiger Gebilde an, welche durch die Vereinigung der noch vorhandenen Reste der gefärbten Substanz zu Stande kommen und hauptsächlich um den Kern verdichtet liegen. Die Zwischensubstanz nimmt an Färbbarkeit zu. Was den Kern betrifft, so atrophirt derselbe, ohne dass sein Inhalt dabei an Tinctionsfähigkeit zunimmt.

Die Veränderungen bei der subacuten maximalen Strychninvergiftung treten in den motorischen Vorderhornzellen in eigenartiger Form auf. Die Zwischensubstanz nimmt an Tinction zu, weshalb auch die Dendriten auf lange Strecken sichtbar werden. Die Zellkörperchen sind abnorm intensiv gefärbt, und man gewinnt den Eindruck, als ob dieselben sich gewissermaassen um den Kern zurückgezogen und zusammengedrängt hätten. Die Anordnung der Zellkörperchen weicht dabei von der Norm nicht ab. Die äusserste Peripherie der Zelle erscheint deshalb wie von der färbbaren Substanz entblösst. In den Dendriten findet man ausser der stärkeren Tinction der Zwischensubstanz und der Verdichtung der gefärbten Zellkörperchen noch eine eigenartige Auflösung der

letzteren, wobei dieselben abblassen, schmächtiger werden und verschwinden.

Bei Morphiumvergiftung fand Nissl in den Zellen der Hirnrinde eine geringe Mitfärbung der Zwischen- resp. Grundsubstanz, so dass auch hier die Dendriten auf ungewöhnlich lange Strecken sichtbar werden. Die färbbare Substanz ist etwas rareficirt und in toto schwächer tingirt. Die einzelnen färbbaren Körperchen sind auch kleiner als in der Norm. Die Kerne sind kleiner, länglicher und scheinen dunkler als sonst. Die Zellen selbst sind in toto kleiner, schmaler, die basalen Theile sind eckiger und lassen die hier abgehenden Dendriten schärfer heraustreten.

Bei Tetanusvergiftung fand Nissl noch angedeutete Fortsätze, im Innern der Zelle einen grossen fast ungefärbten kreisförmigen Raum, welcher dem Umfange des gesunden Kerns entsprach und einen kleinen sehr wenig gefärbten Kern mit einem Kernkörperchen enthielt. Die Kerne der Vorderhornzellen sind, wenn auch nur minimal, mitgefärbt, zeigen keine Membran, sehen homogen aus und sind bedeutend verkleinert. Auch zeigt der Kern das Bestreben, eine kugelrunde Form anzunehmen. Diese pathologischen Merkmale des Kerns (Färbbarkeit des Kerns, homogenes Aussehen, Verkleinerung und Kugelform) bedeuten, dass die Zelle dem Zelltod entgegengeht oder bereits abgestorben ist. Diese Kernveränderungen fand Nissl übrigens nicht nur bei Tetanusvergiftung, sondern auch bei schweren Entzündungen, Zertrümmerungen der Nervensubstanz, bei Abschluss der Ernährung, verschiedenen Vergiftungen u. s. w. Sie sind nach Nissl specifisch für die Schwere der Zellerkrankung (z. B. bei der Paralyse).

Was den Zellkörper betrifft, so erscheint die Zwischensubstanz etwas mitgefärbt, dagegen zeigt die färbbare Substanz eine Rarefaction. Die einzelnen Nissl'schen Zellkörperchen blassen allmählich und ganz verschiedentlich ab, so dass in einem gewissen Zeitraum einige dieser Zellkörperchen stark tingirt sind, während andere dagegen blass aussehen. Dabei erscheinen die Zellkörperchen in Form von Krümeln und sonderbar geformten vielgestaltigen Körperchen. Der Axencylinderhügel ist ebenfalls stärker tingirt. In einem weiter vorgeschrittenen Stadium findet man statt der Zellen nur schattenhafte, fortsatzlose Gebilde, in denen man auf ganz blassem Untergrund nur die Reste der färbbaren Substanz wahrnimmt.

Auf Grund aller dieser kurz zusammengefassten Alterationen, die man in den verschiedentlich gebauten Nervenzellen constatiren konnte, kommt Nissl zur Feststellung der wichtigen Thatsache, dass *jedes der bisher geprüften Gifte die Nervenzellen in einer verschiedenen Weise angreift.* Diese Thatsache, dass die verschiedenen Gifte auf die Nervenzellen gleicher Art in verschiedener, scharf von einander getrennter Weise wirken, ist von *fundamentaler Bedeutung.* So zeigt eine und dieselbe motorische Vorderhornzelle des Kaninchenrückenmarks verschiedene Alterationen, je nachdem der Organismus des Thieres beispielsweise mit Arsen, Silber oder Strychnin vergiftet wird. Andererseits lässt sich nach Nissl beweisen, dass *das gleiche Gift auf die verschiedenen Nervenzellenarten in verschiedener Weise einwirkt.* So werden z. B. bei Alkoholvergiftung die Rindenzellen sehr stark verändert, während die ganz nahe liegenden Pallisadenzellen des Ammonshorns ziemlich unberührt bleiben.

Selbstverständlich ist hier der Weg der weiteren Forschung ein sehr mühevoller, denn bei Prüfung eines Giftes darf man sich eigentlich nicht auf eine bestimmte Zellart beschränken, sondern muss die Zellen des gesammten Centralnervensystems untersuchen, mit einander vergleichen und die so gewonnenen Resultate und die bei anderen Vergiftungen vorgefundenen neben einander stellen, um Schlussfolgerungen daraus zu ziehen. Nach dem Ausdruck Nissl's sucht sich jedes Gift, vermöge seiner electiven und specifischen Eigenschaften, auf seinem Wege durch den Körper seine Beute an Zellen aus. Wenn die Sache sich so verhält, so hat Nissl Recht, wenn er sagt, dass bei der Annahme der specifischen Wirkungen verschiedener Gifte *die Experimente mit Vergiftungen* als ein wissenschaftliches Erkenntnissmittel *zur Feststellung der Funktionen der Nervenzellen* zu verwerthen sind. Dann müsste aber die Histopathologie der Nervenzellen einerseits und die Symptomatologie der Vergiftungen andererseits viel genauer festgestellt werden, als es bis jetzt der Fall ist.

Jedenfalls sieht man aus allen den Untersuchungen, dass beim Studium der Nervenzellenpathologie sich weitgehende Ausblicke eröffnen, und dass man noch gegenwärtig gar nicht die Tragweite dieser mühsamen und schwierigen Untersuchungen recht zu überblicken im Stande ist.

Acute Vergiftungen.

Der Einfluss der acuten Vergiftung des Malonnitrils und Strychnins auf die Nervenzellen wurde von uns studirt und dabei die Restitution der letzteren bei event. Entgiftung zeitlich festgestellt.

Durch die Arbeiten und Demonstrationen von Prof. Heymans in Gent über die Vergiftung von Thieren mittelst Malonnitril und Entgiftung mittelst Natr. subsulfur. wurden wir angeregt, diesen Eingriff zum Zwecke des Studiums von Zellveränderungen zu benutzen. Injicirt man einem Kaninchen Malonnitril (NN—CH_2—CN), so entwickeln sich nach einer von der Grösse und Art der Injektion abhängigen Zeit Intoxicationserscheinungen, die in allgemeinen Krämpfen, Dyspnoe, Speichelfluss, krampfhaften Kaubewegungen, vasomotorischen Erscheinungen und schliesslich Lähmung und Tod bestehen. Es gelingt nun, wie Lang zuerst bei Cyankalivergiftung gezeigt hat, mittelst Einführung unterschwefligsaurer Salze ($Na_2S_2O_3$) selbst bei schon sehr vorgeschrittenen Vergiftungserscheinungen (Paralyse) das Thier zu retten, und zwar bilden sich letztere nach der intravenösen Injection des Salzes in wenigen Minuten zurück. Das scheinbar in den letzten Zügen liegende Thier stellt sich auf die Füsse und läuft 2—10 Minuten nach der Einspritzung des Antidots munter umher. Es wird angenommen, dass die Entgiftung durch die Verbindung von S mit CN geschieht. Dieser Eingriff schien uns geeignet, zu ermitteln, ob die Vergiftung einerseits, die Entgiftung andererseits sich durch Strukturveränderungen der Nervenzellen in progressiver und rückläufiger Bewegung ausdrücken.

Durch die Erfolge dieser Untersuchungen wurden wir bewogen, auch andere Eingriffe anzuwenden, welche in ähnlicher Weise nach Ablauf der Schädigung eine Rückkehr des Organismus zu normalen Verhältnissen gestatten. Wir besprechen hiervon an dieser Stelle die Versuche über Einwirkung hoher Temperaturen.

Malonnitrilversuche. Die Vergiftung geschah mittelst Injektion einer einprocentigen Lösung des Malonnitrils in die Ohrvene; die Entgiftung mittelst einprocentiger Lösung von Natrium subsulfurosum. Es wurden ausschliesslich Kaninchen benutzt.

I. Blosse Vergiftung. **1.** (No. 4.) **Inj. 0,01 Malonnitril subcutan.**

Nach 35 Minuten, als die Vergiftungserscheinungen auf dem Höhepunkt waren, wurde das Kaninchen durch Guillotinirung getödtet.

Befund: a) Die Vorderhornzellen des Rückenmarks erscheinen durchweg dunkler als in der Norm, nicht weil die Färbung an und für sich eine tiefere war, sondern weil die zwischen den geformten Massen gelegene Substanz die Färbung mit angenommen hatte; jedoch war die Färbung der Zwischensubstanz nirgends so stark wie diejenige der Nissl'schen gefärbten Substanz-Portionen.

b) In sehr vielen Zellen zeigten die Nissl'schen Zellkörperchen unscharfe Conturen und Zerfall in feine Körnchen.

c) Die typische Anordnung (parallel-streifige und concentrische) der Nissl'schen Körperchen war in den Zellen stellenweise nicht mehr vorhanden.

d) Die Protoplasma-Fortsätze zeigten wie in der Norm gut ausgeprägte blaue Spindeln.

e) Nur sehr wenige Zellen zeigten kein merkliches Abweichen von der Norm.

Wenn wir diese Veränderungen kurz zusammenfassen, so lassen sie sich in folgender Weise charakterisiren: Die Zellen gewähren nicht mehr den Eindruck scharf conturirter, durch helle Zwischenräume von einander getrennter Nissl'scher Zellkörperchen, sondern haben ein verwaschenes Aussehen, welches durch die Mitfärbung der Zwischensubstanz sowie durch den beginnenden Zerfall und die theilweise Verlagerung der Zellkörperchen bedingt ist. (Tafel IV, Fig. 1.)

2. (No. 15.) **Inj. von 0,0025 Malonnitril** drei Mal in zeitlichen Intervallen von je 3 Stunden in die Ohrvene. 1 Stunde nach der letzten Einspritzung zeigte das Thier grosse Unruhe, Zittern, Hochaufspringen, Kaubewegungen; nach einer weiteren Stunde Umfallen auf die Seite, Dyspnoe; nach einer Viertelstunde stärkere Dyspnoe, allgemeine Krämpfe, grosse Schwäche. Tödtung durch Guillotine.

Die Darreichung des Giftes in wiederholten sehr kleinen Dosen geschah zu dem Zweck, um das Gift während eines längeren Zeitraumes auf die Nervenzellen einwirken zu lassen.

Befund: a) Bei schwacher Vergrösserung fällt ein dunkleres Aussehen der Nervenzellen in das Auge. Bei Immersion sieht man wiederum eine sehr hervortretende Mitfärbung der Zwischenräume.

b) Die Nissl'schen Zellkörperchen haben ihre regelmässige Anordnung verloren und gewähren einen Anblick, als ob sie durcheinander geschüttelt wären, und da die Zwischenräume die

Färbung mit angenommen haben, so schimmern sie aus einer diffusen blauen Masse als tiefer tingirte regellos angeordnete Flecken hervor.

c) Die Nissl'schen Zellkörperchen zeigen vielfach eine Veränderung der Form, insofern als die Conturen derselben Abrundungen, Ausbuchtungen und Auszackungen erkennen lassen; ferner einen theilweisen Zerfall in feinste Körnchen, welche über die Grenzen der Körperchen hinaus in die Zwischenräume sich ergiessen.

d) Der Kern, welcher bei der Nissl'schen Färbung für gewöhnlich ziemlich hell aussieht, erscheint stark mitgefärbt.

e) Das Kernkörperchen erscheint oft stark verlagert, zuweilen bis an den Rand des Zellleibes.

f) Die Fortsätze zeigen meist gute Spindeln; zuweilen sind letztere verwischt oder blass.

g) In einzelnen Zellen keine Alteration.

3. (No. 5.) **Inj. von 0,005 Malonnitril subcutan.** Nach 1 Stunde dieselbe Dosis, gleichfalls subcutan. Nach 1 Stunde 20 Minuten 0,01 subcutan. Keine Erscheinungen. Nach weiteren 25 Minuten 0,01 in die Ohrvene. Nach 15 Minuten allgemeine Krämpfe. Tödtung durch Guillotine.

Befund: Man findet keine Nervenzelle mit normaler Beschaffenheit.

a) Die Zellen sind sehr dunkel.

b) Die Nissl'schen Zellkörperchen erscheinen durcheinander gewürfelt, chaotisch. Die Randzone des Zellleibes ist oft frei von Körperchen.

c) Die Nissl'schen Zellkörperchen sind vielfach deformirt und verkleinert, sowie in kleinste Körnchen zerfallen. Letztere erfüllen diffus die Zwischenräume und somit die gesammte Zelle.

d) Der Kern ist stark mitgefärbt.

e) Das Kernkörperchen ist in sehr vielen Zellen nicht aufzufinden; in manchen Zellen sieht man keinen Kern, während das Kernkörperchen mitten zwischen den deformirten und zerfallenen Nissl'schen Zellkörperchen liegt, so dass man es nur undeutlich von letzteren unterscheiden kann.

f) Die Fortsätze zeigen gute Spindeln.

g) Einzelne Zellen lassen als einzige Veränderung eine abnorm tiefe Mitfärbung der Zwischenräume erkennen.

h) Der Axencylinderfortsatz zeigt keine sichtbare Alteration.

4. (No. 6.) **Inj. von 0,005 Malonnitril subcutan.** Nach 1 Stunde 0,005. Nach 1 Stunde wiederum 0,005. Nach 1 Stunde 40 Minuten (nach Eintritt der bekannten Vergiftungserscheinungen) guillotinirt.

Der Befund ist derselbe wie im vorigen Versuch.

II. Vergiftung mit Malonnitril und Entgiftung mit Natr. subsulfurosum. 5. (No. 8.) **Inj. von 0,05 Malonnitril subcutan.** Nach 1 Stunde dieselbe Dosis. Nach 1 Stunde dieselbe Dosis. Nach 45 Minuten 4 ccm einer 1‰ Lösung von Natr. subsulf. Nach weiteren 45 Minuten 5 ccm derselben Lösung. Nach 15 Minuten 10 ccm. Nach 30 Minuten 10 ccm. Nach 1 Stunde 45 Minuten 10 ccm.

Die Vergiftungserscheinungen waren vor der entgiftenden Einspritzung voll entwickelt; das Thier erholte sich sehr langsam, weil die entgiftende Lösung zu schwach concentrirt war. Schliesslich gänzliche Recreation des Thieres. Das Thier wurde 19 Stunden nach der letzten Einspritzung guillotinirt.

Befund: a) Die Zwischensubstanz ist stark mitgefärbt.

b) In vielen Zellen normal angeordnete und normal aussehende Nissl'sche Zellkörperchen.

c) In vielen Zellen jedoch sieht man noch einen theilweisen Zerfall der Zellkörperchen.

d) Der Kern ist stark mitgefärbt.

6. (No. 9.) **Inj. von 0,005 Malonnitril subcutan.** Nach 45 Minuten wiederum 0,005. Nach 1 Stunde wiederum 0,005.

Nach 2 Stunden zeigt das Thier, nachdem Gähnen, Dyspnoe und Krämpfe bereits vorangegangen sind, einen völlig schlaffen Zustand, Verlust des Patellar- und Cornea-Reflexes. In diesem Zustande Inj. von 5 ccm einer 1procentigen Natr. subsulfur.-Lösung. Nach 1 bis 2 Minuten fängt das Thier an, sich zu bewegen, nach 5 Minuten ist es ganz mobil und läuft umher.

Das Thier wird nach 71 Stunden guillotinirt.

Befund: Keine merkliche Alteration der Nervenzellen!

Resumé. Der Versuch 5, bei welchem die Tödtung nach 19 Stunden erfolgte, lässt eine theilweise, der Versuch 6, bei welchem das Thier nach 71 Stunden getödtet wurde, eine völlige Restitution erkennen.

7. (No. 35.) **Inj. von 0,005 Malonnitril in die Ohrvene.** Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden noch einmal dieselbe Dosis; nach 1 Stunde ebenso. $\frac{3}{4}$ Stunden nach der letzten Injection verfällt das Thier

Erklärung der Tafel IV.

Fig. 1. Vorderhornzelle der lateralen Gruppe nach Malonnitril-Vergiftung.

Fig. 2. Vorderhornzelle der lateralen Gruppe, nach künstlicher Steigerung der Eigenwärme.

Erklärung der Tafel V.

Fig. 1. Vorderhornzelle der medialen Gruppe, nach künstlicher Steigerung der Eigenwärme.

Fig. 2. Vorderhornzelle der lateralen Gruppe in Restitution begriffen ($8^1/_2$ Stunden nach stattgefundener künstlicher Steigerung der Eigentemperatur).

Tafel IV.

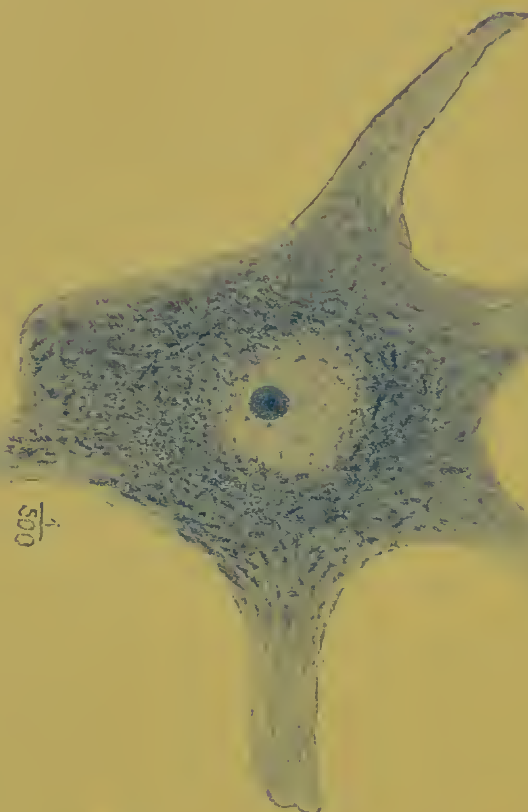


Fig. 1.



Fig. 2.

Fig 1.

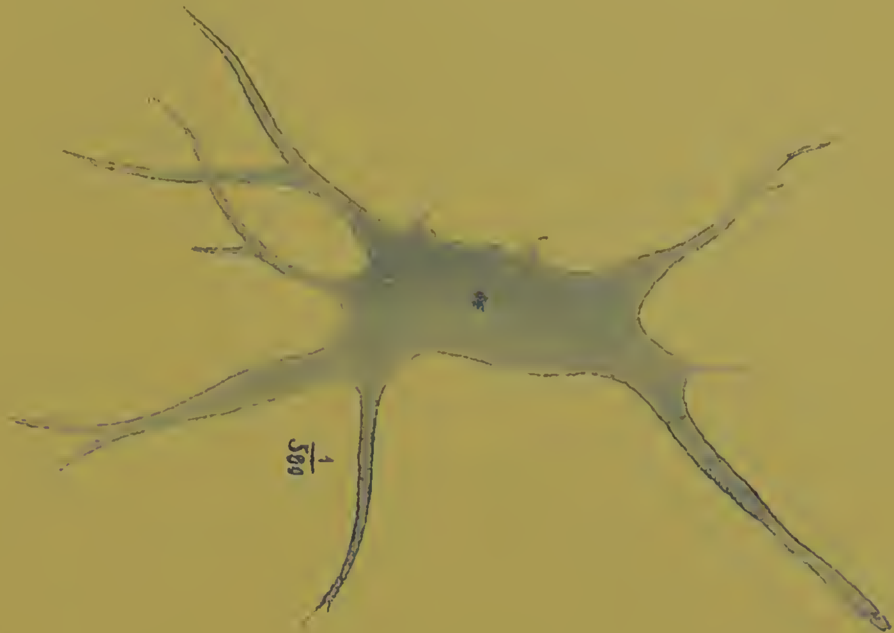
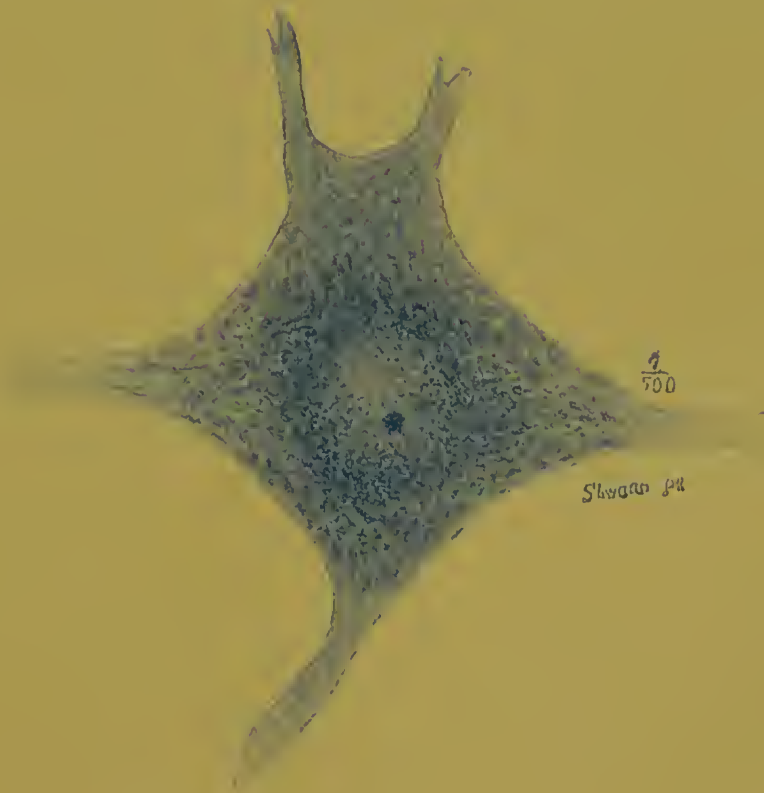


Fig. 2.



in Krämpfe, zeigt krampfhafte Kaubewegungen, fällt auf die Seite. Es werden 5 ccm 1procentiger Natr. subsulfur.-Lösung in die Ohrvene injicirt. Nach 10 Minuten ist das Thier vollkommen munter, läuft umher. Sofort guillotinirt.

Befund: Dieselben Alterationen der Nervenzellen wie beschrieben.

Resumé. Trotz der alterirten motorischen Zellen hatte das Thier sein Bewegungsvermögen.

III. Einspritzung der Entgiftungsflüssigkeit (Lösung von Natr. subsulfur.) allein. 1. (No. 10.) Es wurden im Zeitraum von 4 Stunden 50 ccm 1 ‰-Lösung von Natr. subsulfur. subcutan injicirt.

Keine Erscheinungen. Guillotinirt.

Befund: Zwischensubstanz und Kern mitgefärbt. Nissl'sche Zellkörperchen normal.

Da das Thier sich bei der Sektion sehr warm anfühlte, wurde ein neuer Versuch gemacht, bei welchem die Temperatur geprüft werden sollte.

2. (No. 11.) Im Zeitraum von fast 5 Stunden wurden 70 ccm einer 1 ‰-Lösung von Natr. subsulfur. injicirt. Keine Erscheinungen. Temperatur vorher 39,1°, stieg auf 40,05°.

Befund: Viele Zellen sehen auffallend dunkel und verkleinert aus (Chromophilie), zeigen aber dabei meistens normale Verhältnisse der Zellkörperchen; in wenigen Zellen Zerfall derselben in grobkörnige und feinere Massen.

3. (No. 22.) 5 ccm 1procentiger Lösung von Natr. subsulfur. Dies entspricht der bei den Malonnitril-Versuchen angewendeten Dosis der entgiftenden Lösung. Guillotinirt nach 3¼ Stunde.

Befund: Keine merkliche Abweichung von der Norm. (Vielleicht etwas dunklere Färbung der Zellen?)

4. (No. 23.) 5 ccm 1procentiger Lösung von Natr. subsulfur. Nach 27¼ Stunde guillotinirt.

Befund: Keine Abweichung von der Norm.

Strychnin-Versuche. 6 Thiere (T. 80, 85, 91, 92, 93, 94).

Das Strychnin nitr. wurde in einer Lösung von 0,5 : 1000 (wobei 1 ccm 0,0005 gr enthielt) subcutan injicirt.

Die Thiere wurden guillotinirt nach: 3 Min., 12 Min., 1 Stunde 20 Min., 1 Stunde 22 Min., 18 Stunden 20 Min., 46 Stunden 25 Min.

Bei den ersten beiden Versuchen, wo das Thier nach 3 und 12 Min. getödtet wurde, wurde nur je eine Dosis injicirt und zwar 4 ccm = 0,002 gr.

Bei den übrigen Versuchen wurden eine Reihe von wiederholten Injectionen gegeben, jede in der Höhe von $^1/_3$, $^1/_4$ oder $^1/_8$ mgr in Zwischenräumen von 10—25 Min. Die Gesammtdosis betrug bei jedem dieser Thiere etwa 0,001 gr Strychnin.

Nur bei einem Thier, dem nach 56 Stunden 25 Min. getödteten, wurde das Strychnin in mehrstündigen Zwischenräumen in der Gesammtdosis von $2^3/_8$ mgrm gegeben.

α) Versuche mit einmaliger starker Giftdosis. Hierher gehören die beiden Versuche, bei welchen die Thiere nach 3 und 12 Min. getödtet wurden. Bei dem nach 3 Min. getödteten Thiere war nur leichtestes Zittern vorhanden gewesen. Es fand sich geringe und mässige Schwellung der Kernkörperchen in vielen, aber nicht in allen Zellen. Die Nissl'schen Zellkörperchen zeigten keine Abweichung von der Norm.

Bei dem nach 12 Min. getödteten Thiere zeigten sich 2 Min. vor der Tödtung Opisthotonus und Krämpfe. Es fanden sich die Kernkörperchen meistens gering, in einigen Zellen stärker geschwollen; die Nissl'schen Zellkörperchen ein wenig abgebröckelt und verwischt, in einigen Zellen vielleicht geschwollen.

β) Versuche mit gehäuften kleinen Strychnin-Injektionen. Bei 2 Versuchen wurde das Thier nach 1 Stunde 20 Minuten bez. 22 Minuten getödtet. In dieser Zeit waren 5 bis 6 Injectionen von $^1/_3$—$^1/_8$ mgr gemacht worden; nach jeder Injection wurde abgewartet, bis die zunächst auftretende gesteigerte Reflexerregbarkeit abklang, und sodann eine neue Injection gemacht. Der Endeffekt, als Summationswirkung betrachtet, bestand in beiden Fällen in starken Krämpfen, Opisthotonus und Zuckungen der Augäpfel. Sofort nach dem Auftreten dieser Erscheinungen wurde das Thier getödtet.

Die morphologischen Alterationen bestanden in: Schwellung der Kernkörperchen, in dem einen Falle stärker als in dem andern. Nissl'sche Zellkörperchen geschwollen, abgebröckelt und verwischt, gleichfalls in dem einen Falle mehr als in dem andern.

Bei einem 3. Versuch dieser Kategorie wurde, nachdem in derselben Weise vorgegangen war, wie bei den vorigen beiden Versuchen, das Thier noch 17 Stunden 8 Minuten am Leben gelassen. Die Erscheinungen bestanden nach der letzten Injection wiederum in Krämpfen und Opisthotonus, welche sich bald zurückbildeten, so dass das Thier weiterhin bis zur Tödtung keine Symptome darbot.

Die morphologischen Veränderungen waren folgende: Kern-

körperchen geschwollen, meist mässig, in einzelnen Zellen stark. Die Nissl'schen Zellkörperchen zeigten meistens gute Anordnung und waren theils wenig geschwollen, theils abgebröckelt.

Bei dem 4. Versuch wurden insgesammt $2\frac{3}{8}$ mgr. in 10 einzelnen Injectionen mit je mehrstündigen Intervallen so injieirt, dass die Injectionsreihe sich über 46 Stunden 35 Minuten hinzog. Die Erscheinungen waren die nach jeder Injection üblichen der gesteigerten Reflexerregbarkeit. Es traten auch zum Schluss keine eigentlichen Strychninkrämpfe auf, offenbar weil die Intervalle zu gross waren.

Morphologisch zeigte sich: Zellen nahezu normal. Kernkörperchen nicht geschwollen, Nissl'sche Zellkörperchen nahezu normal.

Resumé. 1) Es treten nach Strychnin-Injection morphologische Veränderungen der motorischen Nervenzellen ein, welche dem Typus der morphologischen Veränderungen bei Tetanus-Vergiftung entsprechen.

2) Diese Alterationen entwickeln sich bei genügenden Dosen sehr schnell (3 Min. nach subcut. Inj.). Wie bei Tetanus geht die Kernkörperchenveränderung derjenigen der Nissl'schen Zellkörperchen voran.

3) Ebenso wenig wie bei Tetanus, besteht auch bei Strychnin keine engere Proportionalität zwischen dem Grade der morphologischen Veränderung und dem Maasse der Funktionsstörung.

4) Die morphologische Alteration klingt erheblich langsamer ab als die Funktionsstörungen, d. h. die Vergiftungssymptome (analog Malonnitril).

Einfluss des Tetanustoxins der Hundswuth, des bacillus botulinus, der Beulenpest und der Lepra.

Die Einwirkung des Tetanustoxins auf die Nervenzellen wurde von uns studirt. Unsere Versuchsreihe über diese Form der Vergiftung umfasst gegen 100 Kaninchen. Das Tetanusgift wurde intravenös in die Ohrvene injieirt.

Versuche mit Tetanusgift und Tetanus-Antitoxin.

I. Versuche mit 4- bez. 5proc. Lösung (Original-Flüssigkeit). Es wurden 22 Versuche angestellt. Die injicirte Menge

betrug 1 ccm bei der Mehrzahl der Versuche = 0,04, bei einigen 0,037 bis 0,035 gr.

Die Thiere wurden nach folgenden Zeiträumen getödtet: Nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, 19, $21^1/_4$, 22, $22^3/_4$, $26^1/_4$ Stunden.

Die tetanischen Krämpfe waren nach 8 Stunden noch nicht vorhanden, nach 19 Stunden voll entwickelt.

Geringere Erscheinungen, wie Zittern, Unruhe, Ausrutschen wurden nach frühestens 8 Stunden beobachtet.

Es ergaben sich im Wesentlichen folgende Veränderungen:

Nach 1 Stunde war das Kernkörperchen nicht deutlich geschwollen, die Nissl'schen Zellkörperchen nicht geschwollen, z. Th. abgebröckelt; also eine minimale Veränderung, im Wesentlichen in theilweiser Abbröckelung der Nissl'schen Zellkörperchen bestehend.

Nach 2 Stunden findet sich das Kernkörperchen bereits in allen Zellen vergrössert, wobei es von hellerem Blau erscheint und die auch in der Norm sichtbaren schwarzen Pünktchen deutlicher hervortreten lässt. Die Nissl'schen Zellkörperchen zeigen gleichfalls Schwellung, sehen klumpig, Kloss-ähnlich aus, berühren sich fast, so dass die Zwischensubstanz auf feinste Streifen reducirt ist und zeigen geringe Abbröckelung. Ihre typische Anordnung ist dabei noch bewahrt. Durch die Mitfärbung der Zwischensubstanz und die dieselbe erfüllenden Bröckel und Körner der abgebröckelten Nissl'schen Zellkörperchen erhält die Zelle häufig ein verwaschenes Ansehen. Auch die in den Dendriten enthaltenen spindelförmigen Nissl'schen Zellkörperchen zeigen eine Volumszunahme und Einschnürungen, so dass die Gebilde nicht selten an eine Kette von Würsten erinnern (s. Tafel VI, Fig. 2).

Die Schwellung der Kernkörperchen und der Nissl'schen Zellkörperchen nimmt nun weiterhin noch zu, so dass nach 4 Stunden ein sehr hoher Grad derselben vorhanden ist. Auch starke Abbröckelung der Nissl'schen Zellkörperchen findet sich.

Nach 8 Stunden ist die Kernkörperchenschwellung bereits etwas zurückgegangen; die Nissl'schen Zellkörperchen sehen nicht mehr so diffus und klumpig, sondern schärfer conturirt aus und zeigen einen höheren Grad von Auflockerung und Zerfall in feinste Körnchen (feinkörniger Zerfall). In einem anderen Versuch (T. 101) ist noch starke Schwellung der Kernkörperchen und mässige Nissl'sche Zellkörperchen-Schwellung mit Verwaschenheit, ohne scharfe Conturen und mit sehr geringer Abbröckelung vorhanden.

Nach 19 Stunden ist das Bild ein wesentlich anderes: Das Kernkörperchen zeigt keine auffällige Schwellung mehr, ja, es erscheint vielfach überhaupt nicht geschwollen, und dort, wo es vergrössert ist, hält sich die Volumszunahme in geringen Grenzen, dagegen ist es vielfach unregelmässig conturirt, zeigt etwas eckige und harte Begrenzungen (Deformirung des Kernkörperchens). Auch die Nissl'schen Zellkörperchen sind in ein anderes Stadium getreten: man sieht zwar noch eine Anzahl von geschwollenen derartigen Gebilden, aber meist sind sie in feine Körnchen zerfallen (feinkörniger Zerfall); es können in einer und derselben Zelle dunkelblaue compacte vergrösserte Nissl'sche Zellkörperchen und in Körnchen zerfallene neben einander vorhanden sein. Die Zwischensubstanz erscheint wieder mehr aufgehellt und breiter und nähert sich insofern mehr der Norm als vorher. Bemerkenswerth ist endlich, dass die Nervenzelle in dieser Phase der Alteration oft deutlich vergrössert erscheint (Tafel VII, Fig. 2).

Nach 22 Stunden, zu einer Zeit, wo das Thier von den heftigsten Krämpfen befallen und fast dem Tode nahe ist, besteht im Wesentlichen dasselbe Bild: Das Kernkörperchen zeigt nur in einzelnen Zellen stärkere Grade von Schwellung; die Nissl'schen Zellkörperchen verhalten sich wie vorher geschildert.

Generell ist zu bemerken, — was auch für die späteren Versuche gilt —, dass sich im Lumbalmark meistens stärkere Veränderungen fanden als im Halsmark.

Versuche mit Injection von Antitoxin bei vorheriger Anwendung der Orig.-Flüssigkeit wurden 9 gemacht. Und zwar wurde Antitoxin aus Steglitz (100fach) und Antitoxin aus Höchst (50fach) verwendet. Die zur Verwendung gelangten Mengen betrugen bei Steglitz-Antitoxin: 0,5 gr (5 ccm 10 % Lös.) und 0,25 (5 ccm 5 % Lös.); bei Höchster Antitoxin: 2 gr (10 ccm 20 % Lös.), und 2,5 gr (in 12,5 Wasser gelöst). Die Zeiten zwischen der Toxin- und der darauf folgenden Antitoxin-Injection betrugen 2 Stunden, $2^3/_4$ Stunden, 3 Stunden, 4 Stunden, $4^1/_2$ Stunden. Die Zeiten zwischen Toxin-Injection und Tödtung betrugen: 4, 8, $9^3/_4$, $18^3/_4$, 22, $22^3/_4$, $26^1/_4$ Stunden.

Was die Vergiftungserscheinungen betrifft, so wurden dieselben selbst in den Fällen, wo das Antitoxin erst nach 4 Stunden verabreicht wurde, in deutlichster Weise durch dasselbe beeinflusst, vorausgesetzt, dass die Dosis eine hinreichende war. Während sonst die tetanischen Krämpfe nach 19 Stunden voll entwickelt sind, zeigten von den mit Antitoxin behandelten Thieren das eine

nach 24 Stunden noch keine Erscheinungen und erst nach 26 Stunden Unruhe und Zittern (dasselbe hatte 0,5 Antitoxin Steglitz bekommen). Bei der Dosis von 0,25 war in dem einen Falle kein Effekt zu bemerken, in dem anderen war nach 22 Stunden nur Unruhe vorhanden und erst, als das Thier zufällig vom Tisch fiel, bekam es einen Krampfanfall. Ein noch besseres Resultat ergaben die Versuche, wo das Antitoxin nach $2^3/_4$ Stunden einverleibt wurde; hier war auch bei Anwendung von nur 0,25 nach $18^1/_2$ Stunden keine Veränderung wahrzunehmen.

Bei einem Versuch, wo das Antitoxin erst $4^1/_2$ Stunden nach dem Toxin gegeben wurde, fand man das Thier nach 24 Stunden todt vor.

Das Höchster Antitoxin wurde 3 Stunden nach der Einverleibung 5proc. Toxins eingespritzt. Nach 22 Stunden zeigte das Thier steife Extremitäten, aber weder Opisthotonus noch Krampfanfälle, während das Controlthier zu derselben Zeit von den heftigsten Krämpfen befallen und dicht am Tode war.

Die histologischen Veränderungen bei Antitoxin-Anwendung ordnen sich übersichtlich an, wenn man vier Gruppen der Versuche unterscheidet.

Bei der einen Gruppe wurde das Antitoxin 4 Stunden nach dem Toxin gegeben und zwar mit trefflichem Erfolge in Bezug auf das Ausbleiben der Vergiftungserscheinungen (T. No. 17, 19). Die Tödtung erfolgte $26^1/_4$ und 22 St. nach der Toxininjection. Die Controlthiere zeigten zu dieser Zeit sehr starke Krämpfe und Opisthotonus (s. oben). Die mit Antitoxin behandelten Thiere dagegen nur Unruhe, etwas Zittern, eins etwas steife Extremitäten, eins Krämpfe beim Fallen vom Tisch. Die Antitoxindosen betrugen 0,5 und 0,25 des Steglitzer Antitoxins. Bei diesen Thieren fanden sich folgende Alterationen an den Nervenzellen: Starke Schwellung und Aufhellung der Kernkörperchen und starke Schwellung der Nissl'schen Zellkörperchen. Bei den nicht mit Antitoxin behandelten Thieren findet man zu dieser Zeit die Kernkörperchenschwellung bereits in jenem oben beschriebenen Rückbildungszustande (mit Deformität) und die Nissl'schen Zellkörperchen in feinkörnigem Zerfall, die Zellen häufig vergrössert. Der Antitoxin-Befund entspricht somit einem früheren Stadium der Veränderung, etwa demjenigen, welches man 2—4 Stunden nach Einspritzung des Toxins findet (s. oben). Folglich hat eine Retardirung der durch das Toxin angeregten Veränderung stattgefunden.

Bei der 2. Gruppe wurde das Antitoxin gleichfalls 4 Stunden nach dem Toxin injicirt (T. 20). Die Entgiftung war hier offenbar eine ungenügende, da das Thier 19 Stunden nach der Toxin-Einverleibung Krämpfe und Opisthotonus bekam und nach 22¾ Stunden starb. Dennoch war eine Retardirung der morphologischen Veränderungen unverkennbar. Wir sehen also, dass die morphologischen Altcrationen und die Vergiftungssymptome keine vollständige Parallelität zeigen, wie auch aus anderen Beobachtungen hervorgehen wird.

Bei der 3. Gruppe wurde die Injection 2¾—3 Stunden nach Toxin gemacht und das Thier 18½ und 22 Stunden nach Toxin getödtet (T. 21 und 89). Auch hier war der Effekt bezüglich der Entgiftung ein evidenter, insofern das nach 2¾ Stunden injieirte Thier gar keine, das nach 3 Stunden nur geringe Steifigkeit zeigte. Bei diesen Thieren boten nun die Zellen ein sehr wenig verändertes Bild, indem die Kernkörperchen garnicht oder sehr wenig, die Nissl-schen Zellkörperchen ebenfalls garnicht oder nur vereinzelt und wenig Schwellung aufwiesen. Der Zustand entsprach etwa den Alterationen, wie sie 1 Stunde nach Toxin gefunden werden. Zu betonen ist, dass keine Spur von Deformirung des Kernkörperchens, von feinkörnigem Zerfall uud von Volumszunahme der Zellen vorhanden war; es bestand somit entschieden keine Aehnlichkeit mit den Zuständen, wie sie sonst 18—22 Stunden nach Toxin auftreten, sondern eine Retardirung und Rückbildung; denn zu der Zeit der Antitoxin-Injection müssen schon erheblichere Grade von Schwellung der Kernkörperchen und Nissl'schen Zellkörperehen vorhanden gewesen sein.

Bei der 4. Gruppe (T. 98 u. 100) wurde 2 Stunden nach der Toxin-Injection Antitoxin in grosser Dosis (2,5 g 50faches Antitoxin Höchst) intravenös injicirt. Von den Thieren wurde das eine 4 Stunden nach der Toxingabe (also 2 Stunden nach Antitoxin), das andere 8 Stunden nach dem Toxin (also 6 Stunden nach Antitoxin) getödtet. Bei dem ersten Thier fand sich Kernkörperchen geschwollen, aber etwas weniger als beim Controlthier (T. 99), die Nissl'schen Zellkörperchen geschwollen, aber gleichfalls weniger als beim Controlthier, ferner schärfer conturirt als dort, nicht verwaschen, nicht so stark abgebröckelt, wie beim Controlthier. Im Halsmark Nissl'sche Zellkörperchen fast normal. Es bestand also eine deutliche Differenz gegenüber dem Controlthier T. 99.

Beim 2. Thier fand sich Kernkörperchen geschwollen, aber

deutlich weniger als beim Controlthier T. 101. Auch die Nissl'schen Zellkörperchen waren weniger geschwollen und deutlich schärfer conturirt, auch besser angeordnet als beim Controlthier; dies bezieht sich auf das Lumbalmark, während das Halsmark allerdings keine merklichen Unterschiede zwischen dem Antitoxin und dem Controlthier aufwies.

Resumé. Wir finden also einen entschieden besseren Zustand bei den Antitoxin-Thieren, besonders mit Bezug auf die Nissl'schen Zellkörperchen und fassen dies als eine bereits im Gange befindliche Rückbildung der Zellen auf.

Diese Befunde und Beobachtungen lassen unseres Erachtens nur eine Erklärung zu: dass nämlich durch die intravenöse Antitoxin-Injection der Nervenzellen ein Theil des von ihnen bereits gebundenen Toxins entrissen wird (cf. Dönitz. Ueber das Antitoxin des Tetanus. Deutsche med. Wochenschr. 1897 No. 27); geschieht nun die Einverleibung des Antitoxins zu einer Zeit, wo schon eine so erhebliche und feste Bindung erfolgt ist, dass eben nur ein aliquoter Theil des Toxins entrissen werden kann, so bleiben die Veränderungen eine Zeit lang stationär bezw. bilden sich in retardirter Weise aus — analog den Einwirkungen geringerer Giftdosen, wie wir unten sehen werden.

Geschieht nun aber die Antitoxin-Injection zu einer früheren Zeit, wo die Bindung noch nicht allzu innig ist, so scheint das Toxin ganz aus den Zellen entrissen werden zu können, so dass die vielleicht oder nahezu giftfreie Zelle alsbald in den Rückbildungsprocess übergeht.

Von principiellem Interesse ist die Feststellung, dass die Nervenzellen bereits zu einer Zeit deutlich verändert sind, wo noch gar keine tetanischen Erscheinungen zu Tage treten.

II. Versuche mit Lösung 1 : 1800.*) Diese Versuche mit einer ausserordentlich dünnen Lösung reihen wir hier ein, weil sie gleichsam einen Gegensatz zu den vorigen bilden und die Alterationen der Zellen bei fast fehlenden Vergiftungserscheinungen in sehr breiter Aufeinanderfolge und geringer Ausbildung darthun. Es wurden 3 Thiere injieirt (T. 22, 23, 24) und zwar mit je 10 ccm der Lösung = 0,0056 Toxin d. h. $^1/_7$ der unter I. angewendeten Menge. Die Thiere wurden in den Zeiträumen: $24^3/_4$,

*) Von jetzt ab wollen wir der Kürze halber die Nissl'schen Zellkörperchen als NZ, die Kernkörperchen als KK bezeichnen.

49 und 72 Stunden getödtet. Vergiftungserscheinungen waren nach 24 Stunden überhaupt noch nicht vorhanden; nach 48 Stunden trat bei dem einen Thier nichts, bei dem anderen etwas Unruhe und leichtes Zittern in den Hinterbeinen beim Aufheben des Thieres auf. Die Nervenzellen zeigten nach 24 Stunden zum Theil normale Verhältnisse, zum Theil geringe KK-Schwellung und geringe NZ-Schwellung mit Verwaschenheit; nach 49 Stunden geringere KK-Schwellung und geringere NZ-Schwellung, während Abbröckelung aufgetreten war; auch bestanden zu dieser Zeit in manchen Zellen keine Abweichungen von der Norm. Nach 72 Stunden durchweg normale Zellen.

Resumé. Wir sehen daraus: einmal, dass die Zellveränderungen ohne Vergiftungserscheinungen auftreten können, ferner, dass die morphologischen Alterationen nicht in allen Zellen gleichen Schritt halten, endlich, dass zuerst Schwellung der KK und NZ auftritt, welche unter Auftreten von Abbröckelung in die Rückbildung übergeht.

III. Versuche mit Lösung 1 : 200. Es wurden 13 Thiere verwendet. (T. 4, 5, 6, 27, 28, 29, 30, 36, 84, 87, 36, 102, 103.) Die injicirte Menge betrug fast stets 1 ccm = 0,005 gr, einmal wurde 0,001, einmal 0,004, einmal 0,00525 gr applicirt. Die Zeiten, nach welchen die Thiere zur Tödtung gelangten, waren: 6 Stunden, 9 Stunden 40 Min., 23 Stunden, 24 Stunden, 24 Stunden 40 Min., 48 Stunden, 48 Stunden 15 Min., 49 Stunden, 52 Stunden 35 Min., 54 Stunden 5 Min., 76 Stunden, 11 Tage.

Die während der Beobachtungsfristen aufgetretenen Vergiftungserscheinungen bestanden im Wesentlichen übereinstimmend darin, dass nach 24 Stunden meist gar keine Erscheinungen, zuweilen etwas Steifigkeit aufgetreten waren, nach 48 Stunden dagegen starke Steifigkeit, bezw. auch bei manchen Thieren Opisthotonus und spontane oder durch Reize leicht auslösbare Krämpfe auftraten, nach 76 Stunden sehr starke Krämpfe und Opisthotonus sich einstellten. Bei T. 6, wo nur 0,001 injicirt war, traten überhaupt keine Erscheinungen auf (11 Tage Beobachtung).

Morphologische Veränderungen der Nervenzellen. Nach 6 Stunden KK wenig, aber deutlich geschwollen, NZ wenig geschwollen, etwas verworfen; in manchen Zellen verwischter Zustand; einige Zellen erschienen normal.

Nach 9 Stunden 40 Min. war die Schwellung des KK und der NZ stärker; keine ganz normale Zelle.

Nach 23 Stunden ist das KK mässig oder stark geschwollen und aufgehellt, die NZ theils garnicht, theils mässig geschwollen. In einigen Zellen, besonders solchen von grossem Kaliber, sehr starke Abbröckelung und Verwerfung der NZ. In manchen Zellen, besonders Halsmark, geringe Abweichungen von der Norm. Zwischensubstanz mitgefärbt.

Nach 24 Stunden waren in dem einen Versuch die KK geschwollen und die NZ stark geschwollen; in dem andern Versuch nach 24 Stunden 40 Min. die Schwellung der KK und der NZ geringer, dafür im Lumbalmark vielfach Abbröckelung der NZ. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass das zweite Thier ein geringeres Körpergewicht zeigte als das erste (1800 : 2100), während die Giftdosis dieselbe war; wahrscheinlich also lag bei dem zweiten Thier bereits ein etwas mehr vorgeschrittenes Stadium der Alteration vor.

Nach 48 Stunden starke Schwellung der KK und der NZ mit theilweiser Abbröckelung derselben.

Nach 48¼ Stunden KK stark geschwollen; NZ mässig, hier und da auch stark geschwollen, starke Abbröckelung.

Nach 49 Stunden im Halsmark KK stark geschwollen, NZ stark geschwollen, Abbröckelung stärker als nach 48¼ Stunden. Im Lumbalmark dasselbe und ausserdem eine Anzahl von Zellen mit feinkörnigem Zerfall, Vergrösserung der Zellen und geringer wenn überhaupt vorhandener, KK-Schwellung.

Nach 49 Stunden war die Schwellung der KK weniger stark und die NZ zeigten in manchen Zellen feinkörnigen Zerfall und Verwaschenheit; einzelne Zellen vielleicht geschwollen. Dieser Befund fällt aus der Reihe, da er einem weiter vorgeschrittenen Stadium entspricht, als es die nächsten Versuche, nach 52—76 Stunden aufweisen. Es ist zu bemerken, dass dieser Versuch mit einem andern Toxin (2. Sendung) als der vorige gemacht wurde. Auch die klinischen Erscheinungen zeigten, dass die Vergiftung eine intensivere war, da die tetanischen Symptome viel schneller und intensiver als bei den übrigen Versuchen aufgetreten sind.

Nach 52—54 Stunden sehr starke Schwellung des KK und der NZ.

Nach 76 Stunden dasselbe und Abbröckelung der NZ in einzelnen Zellen.

Bei dem Versuch mit 11tägiger Beobachtung waren die Zellen normal.

Resumé. 1) Die Veränderungen der Zelle verlaufen bei der Giftlösung 1 : 200 langsamer als bei der 4 bis 5proc. Lösung.

2) Die Veränderungen bleiben, was mit 1) zusammenhängt, durch einen längeren Zeitraum in dem Stadium der Schwellung der KK und NZ bestehen als bei concentrirter Lösung.

3) Im Vergleich mit der Lösung 1 : 1800 zeigt sich, dass dieselbe absolute Giftmenge in stärkerer Verdünnung viel schwächer sowohl bezüglich der Vergiftungserscheinungen wie bezüglich der morphologischen Alterationen wirkt.

4) Die klinischen Vergiftungserscheinungen traten bei Lösung 1 : 200 später auf als bei concentrirter Lösung.

5) Morphologische Veränderungen wurden bereits zu einer Zeit gesehen, wo noch keine Vergiftungserscheinungen da waren.

6) Es besteht keine erkennbare Beziehung zwischen dem Auftreten der tetanischen Krämpfe und einer bestimmten morphologischen Zellveränderung.

Lösung 1 : 200 mit Antitoxin. Antitoxinversuche bei dieser Lösung wurden drei angestellt (T. 83, 88, 95).

Die angewandten Mengen waren, bei constanter Dosis des Toxins (0,005 gr):

0,5 gr Steglitzer 100faches Antitoxin (10 ccm 5 %) (T. 83).
1,0 gr Höchster 50faches Antitoxin (10 ccm 10 %) (T. 88).
2,0 gr Höchster 50faches Antitoxin (10 ccm 20 %) (T. 95).

Die Antitoxin-Injection geschah 12 St. (T. 83), 6 St. (T. 88) und 4 St. (T. 95) nach Toxin; die Tödtung 49 St. (T. 83), 48¼ St. (T. 88) und 23 St. (T. 95) nach der Toxin-Injection.

Was die Vergiftungserscheinungen betrifft, so wurden dieselben durch das Antitoxin in deutlichster Weise günstig beeinflusst. Ueber T. 95, bei welchem die Tödtung schon nach 23 St. erfolgte, kann man in dieser Beziehung nicht viel aussagen, da nach dieser Zeit auch ohne Antitoxin nicht constant Symptome auftraten. Jedoch bei T. 83 und 88 war der Unterschied markant, da nach 48 St. ohne Antitoxin starke Steifigkeit, event. auch Opisthotonus und spontane oder durch Reizung leicht auslösbare Krämpfe auftreten, während hier in dem Versuch T. 83, wo 12 St. nach der Vergiftung Antitoxin gegeben wurde, nach 48 St. nur etwas Steifigkeit, dagegen kein Opisthotonus, keine Krämpfe, auch beim Fallenlassen des Thieres nicht, vorhanden waren, und bei Versuch T. 88, wo das Antitoxin 6 St. nach Toxin injicirt wurde, nur Ausrutschen der Hinterbeine beobachtet wurde.

Morphologische Veränderungen. Bei T. 83, wo die

Entgiftung nach 12 Stunden und die Tödtung nach 49 Stunden geschah, war das KK in allen Zellen geschwollen, aber nur in einzelnen Zellen stark, sonst gering und mässig. Die NZ zeigten nur geringe Alterationen, indem sie etwas geschwollen und abgebröckelt waren; in einzelnen grösseren Zellexemplaren herrschte stärkere Abbröckelung und Verwaschenheit.

Bei T. 88, wo die Entgiftung nach 6 Stunden, die Tödtung nach $48^1/_4$ Stunden geschah, war KK geschwollen, und zwar fast durchweg gering, nur in einzelnen Zellen mässig; die NZ nicht geschwollen, nur in einigen Zellen liessen sie leichteste Schwellungszustände erkennen; häufig Abbröckelung. Einige Zellen erschienen, bis auf geringe KK-Schwellung, ganz normal.

Bei T. 95, wo die Entgiftung nach 4 Stunden, die Tödtung nach 23 Stunden ausgeführt wurde, war KK nur gering und mässig geschwollen, unzweifelhaft weniger als im Controlversuch T. 96. Die NZ waren nur in wenigen Zellen etwas geschwollen; in einer grossen Anzahl von Zellen liessen sie keine Abweichung von der Norm erkennen, indem sie normale Grösse und normalscharfe Conturen zeigten. Bemerkenswerth ist, dass man hier keine einzige Zelle findet, welche jenen abgebröckelten und durcheinander geworfenen Zustand der NZ aufweist, wie man ihn im Controlversuch T. 96 aufs Deutlichste constatiren konnte.

Resumé. 1) Bei T. 83 und 88 (nach $48^1/_4$ und 49 Stunden) entsprechen die morphologischen Veränderungen einem Anfangsstadium, während bei den unter genau den gleichen Bedingungen, nur ohne Antitoxin, ausgeführten Controlversuchen (T. 102 und 103) sich weit vorgeschrittene Alterationen fanden (s. oben). Also deutlich retardirende Wirkung.

2) Unzweifelhaft ist auch die Einwirkung des Antitoxins auf die morphologische Veränderung der Zelle bei T. 95, wie die Vergleichung mit dem Controlthier T. 96 ergiebt.

Ob eine Rückbildung der durch Toxin entstandenen Zellenveränderung im eigentlichen Sinne stattgefunden hat, ist nicht sicher zu erweisen, aber kaum anzunehmen, da bei Lösung 1 : 200 nach 4 Stunden die Alterationen, wenn überhaupt nachweisbar, so jedenfalls nicht stärker sind, als wir sie hier, wo 4 Stunden nach Toxin das Antitoxin gegeben wurde, aufgefunden haben. Dagegen ist die retardirende Wirkung des Antitoxins auf den morphologischen Process ausser allem Zweifel, da der Befund selbst noch eine geringere Alteration aufweist, als bei blosser Toxin-Injection nach 6 Stunden vorhanden ist.

3) Bezüglich der klinischen Vergiftungserscheinungen ist darauf hinzuweisen, dass selbst nach 12 Stunden noch das Antitoxin eine deutliche entgiftende Einwirkung entfaltete.

IV. Versuche mit Lösung 1 : 300. Es wurden 8 Thiere verwendet (T. 7, 8, 9, 31, 32, 33, 34, 35).

Die Giftmenge betrug meistens 0,0033 gr (1 ccm); in einem Versuch 0,0022, in einem Versuch 0,0025 gr.

Die Thiere wurden zu folgenden Zeiten nach der Toxin-Injection getödtet: Nach $23^1/_2$, $45^1/_2$, $69^1/_2$ Stunden, 3, 6, 7, 10, 14 Tagen.

Die klinischen Vergiftungserscheinungen verhielten sich folgendermaassen:

Nach 1 Tage waren noch keine Symptome zu verzeichnen.

Nach 2—3 Tagen waren bei einigen Thieren keine, bei anderen (und zwar solchen von geringerem Körpergewicht), Steifigkeit, Opisthotonus, Krämpfe aufgetreten.

Nach 4—5 Tagen pflegten Starrheit und Krämpfe ausgebildet zu sein.

Weiterhin nahmen die Erscheinungen zu. Thiere, welche etwas geringere Giftdosen erhalten hatten, wurden ca. 6 Tage lang in den Erscheinungen von Steifigkeit erhalten, ehe die Tödtung erfolgte.

Uebrigens ist zu bemerken, dass auch bei Gleichartigkeit aller Bedingungen die Vergiftungserscheinungen bei verschiedenen Thieren nicht ganz gleichmässig auftraten (so bei T. 7 und 8). Man muss also individuelle Verschiedenheiten bei den Thieren annehmen.

Morphologische Veränderungen. Nach $23^1/_2$ Stunden: In einigen Zellen Schwellung des KK (Lumbalmark, Halsmark). Die NZ in mässigem Grade geschwollen.

Also wiederum morphologische Veränderungen zu einer Zeit, wo klinische Vergiftungserscheinungen noch nicht ausgebildet waren.

Nach $45^1/_2$ Stunden war die KK-Schwellung und NZ-Schwellung erheblich mehr entwickelt als nach $23^1/_2$ Stunden, ausserdem bereits Abbröckelung der NZ zu constatiren.

Nach $69^1/_2$ Stunden (Thier 1700 gr) war das KK meistens schwach und mässig, aber oft auch stark geschwollen. NZ in vielen Zellen geschwollen und abgebröckelt.

Nach 3 Tagen (schweres Thier, 2100 gr) KK und NZ stark geschwollen.

Nach 6 Tagen (T. 1400 gr mit Toxin 0,0022) KK vielfach

geschwollen, aber selten in höherem Grade, oft nicht geschwollen. NZ geschwollen, mit geringeren oder vorgeschritteneren Graden von Abbröckelung.

Nach 7 Tagen (T. 2100 gr mit 0,0033) KK etwas geschwollen, NZ etwas geschwollen, in vielen Zellen normal.

Nach 10 Tagen (T. 1700 gr mit < 0,003) KK meistens geschwollen, nicht in hohem Grade. NZ mässig und gering geschwollen, abgebröckelt, verwaschen. Zwischensubstanz mit Körnchen erfüllt. Einzelne Zellen fast normal, bis auf vielleicht geringe KK-Schwellung.

Nach 14 Tagen (T. 2100 gr mit 0,0025) KK gering oder garnicht geschwollen. NZ zeigen feinkörnigen Zerfall. Im Lumbalmark einige vergrösserte Zellen mit feinkörnigem Zerfall der NZ.

Resumé. 1) Bei der verdünnteren Giftlösung entwickeln sich die morphologischen Veränderungen später und langsamer, dauern aber länger an. Sie sind nach 1 Tage in ihren Anfängen zu sehen, entwickeln sich dann stetig weiter; die Schwellung der KK und NZ scheint nach 3 Tagen den Höhepunkt zu erreichen; nach 6—7 Tagen nimmt die Schwellung der KK und NZ ab; jetzt ist die bereits nach 2 Tagen merkliche Abbröckelung mehr vorgeschritten. Nach 10 Tagen zeigen einzelne Zellen schon fast normalen Zustand.

Was den Versuch nach 14 Tagen betrifft, so handelte es sich um ein schweres Thier, welches eine sehr kleine Dosis erhalten hatte, daher entwickelte sich die morphologische Veränderung viel langsamer als bei den anderen Thieren und wir finden es nach 14 Tagen noch nicht in jenem Stadium angelangt, wie das vorige Thier nach 10 Tagen; ebenso hatten sich auch die Vergiftungssymptome langsamer und schwächer entwickelt. Wir müssen daher annehmen, dass der feinkörnige Zerfall und die Vergrösserung der Zellen der Rückbildung zur Norm, wie sie bei dem vorigen Thier nach 10 Tagen bereits angedeutet ist, vorangeht.

2) Die Stadien der morphologischen Alteration der Zellen sind also:

Zuerst Schwellung der KK, dann unter Zunahme derselben Schwellung der NZ und Abbröckelung mit Verwerfung der typischen Anordnung derselben; dann Abnahme der Schwellung des KK und der NZ mit stärkerer Abbröckelung und speciell Entwickelung des feinkörnigen Zerfalls; hierbei kann die Zelle voluminöser werden; endlich Rückbildung der NZ zur Norm, wo-

bei das KK zunächst noch etwas vergrössert bleibt. Dasselbe schwillt langsamer ab als die NZ.

3) Auffallend ist das ungemein lange Bestehen der morphologischen Veränderungen bei dieser verdünnten Lösung.

4) Wir sehen also, wie auch noch weiter erhärtet werden wird, dass bei concentrirten Lösungen des Giftes sowohl die Destruction wie die Regeneration sich schneller abspielen, als bei weniger concentrirten Lösungen.

5) Auch die klinischen Vergiftungserscheinungen treten bei Lösung 1 : 300 später auf als bei Lösung 1 : 200 und halten sich durch eine längere Zeit als dort auf derselben Höhe.

6) Wiederum sehen wir keinen vollständigen Parallelismus zwischen den klinischen Vergiftungssymptomen und den morphologischen Veränderungen — natürlich insoweit sie bei der Nissl-schen Methode zu sehen sind — denn einerseits tritt der Höhepunkt der Schwellung der KK und NZ zu einer Zeit auf, wo geringe oder gar keine Symptome vorhanden sind, andererseits können letztere hochgradig entwickelt sein, während man in den Zellen schon einen Rückgang der Alteration constatirt.

V. Versuche mit Lösung 1 : 350. 2 Thiere. (T. 1 und 2.)

Die Giftdosis war 0,0034 gr bei 1940 gr und 0,0014 gr bei 800 gr Thiergewicht.

Tödtung nach 4 und 7 Tagen.

Sowohl die Symptome wie auch die morphologischen Veränderungen entsprechen denen bei Lösung 1 : 300.

VI. Versuche mit Lösung 1 : 400. Es wurden 9 Thiere verwendet (T. 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 73, 76).

Die Giftdosis betrug meistens 0,002—0,0021 (bei Thieren von 1600—1700 gr), in zwei Versuchen 0,0025 (bei Thieren von 1800—1950 gr).

Zeiten der Tödtung nach der Toxingabe:

	24	Stunden,
	$35^1/_2$	-
	47	-
2 Tage,		
2 -	14	Stunden,
3 -	2	-
3 -	$4^1/_2$	-
4 -		
4 -	22	-

Die Symptome waren folgende:

Nach 1 Tag keine.

Nach 2 Tagen waren bei einem Theile der Thiere keine Erscheinungen, bei einigen geringe Steifigkeit, bei einem Thiere Opisthotonus und Krämpfe beim Fallenlassen vorhanden; da die Bedingungen gleich waren, so muss individuelle Verschiedenheit angenommen werden.

Nach 3—4 Tagen: Steifigkeit, Opisthotonus und durch Reize auslösbare Krämpfe. Bei einem Thiere (T. 76, 1950 gr Gewicht, 0,0025 gr Toxin) traten spontane Krämpfe auf.

Morphologische Veränderungen. Nach 1 Tage: In wenigen Zellen KK-Schwellung, ebenso NZ nur in wenigen Zellen geschwollen und abgebröckelt. Alles dies nur im Lumbalmark, während Halsmark normal ist.

Nach $35^1/_2$ Stunden: KK in nicht hohem Grade geschwollen, NZ ebenso, z. Th. abgebröckelt und verwaschen.

Nach 47 Stunden: Sehr starke Schwellung der KK und NZ.

Nach 62 Stunden: Dasselbe.

Nach 74 Stunden: Die Schwellung des KK und der NZ ist geringer als nach 47 Stunden, dagegen stärkere Abbröckelung.

Nach 4—5 Tagen: mässige Schwellung des KK, und zwar ist dieselbe noch geringer als nach 74 Stunden. Nur in vereinzelten Zellen erreicht die Schwellung höhere Grade. NZ mässig geschwollen, stärker abgebröckelt als nach 47 Stunden.

Bei T. 76, bei welchem das Toxin 2. Sendung (das etwas stärker war) injicirt war, fand sich nach 3 Tagen $4^1/_2$ Stunden starke Schwellung des KK, Auflockerung und Aufhellung und feinkörniger Zerfall der NZ, dagegen wenig Schwellung derselben. Bei demselben Thiere waren die Vergiftungssymptome etwas stärker, da es spontan nach 3 Tagen Krämpfe bekam.

Resumé. 1) Die Reihenfolge der morphologischen Veränderungen war wieder die bereits constatirte.

2) Die verschiedenen Nervenzellen werden nicht ganz gleichmässig beeinflusst; manche zeigen zur gleichen Zeit ein mehr vorgeschrittenes Stadium der Alteration als andere dicht daneben liegende.

3) Was das Verhältniss sowohl der Symptome wie der morphologischen Veränderungen zu denen bei Lösung 1 : 300 betrifft, so sind die Unterschiede unerheblich. Dass bei Lösung 1 : 400 hier und da eine schnellere Entwickelung Platz gegriffen zu haben

scheint, dürfte wohl daran liegen, dass fast durchgängig hier kleinere Thiere zur Benutzung gelangt waren.

Antitoxin-Versuche bei Lösung 1 : 400. 6 Thiere (T. 74, 75, 77, 78, 79, 82).

Die Giftdosis betrug 0,0025 (1 ccm); in einem Versuch 0,0023.

Die Antitoxin-Dosis: in einem Versuch 0,075 gr (1,5 ccm 5proc. Lösung), bei den übrigen Versuchen 0,2—0,25 gr (4—5 ccm 5proc. Lösung).

Die Antitoxingabe erfolgte bei

α) 2 Versuchen nach Toxin, und zwar $11^1/_2$ und 12 Stunden.

β) Dagegen bei 4 Versuchen wurde zuerst Antitoxin und sodann Toxin gegeben, und zwar betrug der Zeitraum zwischen beiden Injectionen

bei 3 Versuchen je 6 Stunden,
bei 1 Versuch 12 Stunden.

α) Bei den beiden erstgenannten Versuchen wurde das Thier 3 Tage 5 Stunden bezw. 7 Tage 4 Stunden nach der Toxin-Injection getödtet.

β) Bei den 3 übrigen Versuchen wurde das Thier

48 Stunden
3 Tage 1 Stunde
5 Tage $15^1/_2$ Stunde
8 Tage 18 Stunden

} nach der Toxin-Injection getödtet.

Vergiftungs-Symptome. Bei α. Bei dem einen Versuch, bei welchem $11^1/_2$ Stunden nach der Toxin-Injection nur eine kleine Antitoxindosis (0,075 gr) verabreicht wurde, war nach 1 Tage geringe Steifigkeit und Ausrutschen bemerkbar. Diese Erscheinungen blieben bis zur Tödtung des Thieres (nach 3 Tagen 5 Stunden) bestehen.

Bei dem zweiten Thiere, bei welchem 12 Stunden nach der Toxin-Injection fast dreimal soviel Antitoxin eingespritzt wurde (0,2 gr), waren nach 3 Tagen noch keine Symptome vorhanden. Nach 5 Tagen zeigte das Thier etwas Steifigkeit, und vor der Tödtung (7 Tage 4 Stunden) war allgemeine geringe Steifigkeit und Ausrutschen vorhanden. Das Thier war von 1900 gr auf 1620 gr abgemagert.

Bei β. Die quantitativen Verhältnisse des Toxins und Antitoxins waren dieselben wie bei α.

Tetanische Erscheinungen traten überhaupt nicht auf. Dagegen machte sich bei 2 Thieren eine deutliche Abmagerung gel-

tend; das eine nahm in 3 Tagen von 1800 gr auf 1650 gr ab, das andere in $8^3/_4$ Tagen von 1900 gr auf 1250 gr ab.

Bei allen 4 Thieren konnte man nach 2—4 Tagen ein Ausrutschen der Extremitäten constatiren. Es bleibt zweifelhaft, inwieweit dasselbe als leichtes Tetanussymptom oder als Ausdruck der Kachexie und Schwäche anzusehen ist.

Morphologische Veränderungen. α) Bei dem ersten Versuch (Tödtung 3 Tage 5 Stunden nach Toxin): KK stark geschwollen, NZ stark geschwollen, theilweise mit Abbröckelung und Verwaschenheit.

Also kein merklicher Einfluss des Antitoxins.

Bei dem zweiten Versuch (Tödtung 7 Tage 4 Stunden nach Toxin): KK in vielen Zellen geringe, in wenigen Zellen starke Schwellung. NZ in überwiegender Mehrzahl normal, in manchen Zellen Abbröckelung und Verwaschenheit. Einige Zellen normal.

Auch in diesem Versuch ist ein irgendwie erheblicher und einwandfreier Einfluss des Antitoxins auf die Morphologie nicht ersichtlich. Wäre derselbe ein markanter gewesen, so sollte man erwarten, dass nach so langer Zeit eine Rückbildung eintreten müsste. Wir werden hierfür später den Aufschluss finden.

β) Nach 48 Stunden (Toxin 6 Stunden nach Antitoxin), KK fast in allen Zellen gering geschwollen. NZ zeigten sehr geringe Schwellung und Abbröckelung; in vielen Zellen waren sie normal.

Nach 5 Tagen $15^1/_2$ Stunden (Toxin 6 Stunden nach Antitoxin) die überwiegende Mehrzahl der Zellen normal. KK in einigen Zellen ein wenig geschwollen. NZ in einigen Zellen vielleicht ein wenig aufgelockert.

Nach 8 Tagen 18 Stunden (Toxin 6 Stunden nach Antitoxin). KK in vielen Zellen ein wenig geschwollen, in manchen Zellen normal. NZ meist normal, in manchen Zellen ein wenig geschwollen und abgebröckelt.

Nach 3 Tagen 1 Stunde (Toxin 12 Stunden nach Antitoxin). KK in den meisten Fällen ein wenig geschwollen; NZ in manchen Zellen etwas geschwollen, in manchen abgebröckelt und verwaschen. Manche Zellen zeigen normale NZ.

Resumé. 1) Das Antitoxin zeigte bei vorheriger Injektion einen günstigen Einfluss auf die durch das Toxin bedingten Zellveränderungen. Besonders trat derselbe in dem 1. Versuch hervor. Während man sonst nach 48 Stunden starke Schwellung der KK und NZ sieht, fand sich hier geringe Schwellung und vielfach

normaler Zustand der Zellen bezüglich der NZ. Das Antitoxin hat also einen deutlieh retardirenden oder eoupirenden Einfluss ausgeübt.

Recht deutlich ergiebt dies auch der 2. und der 4. Versueh.

2) Der 2. und 3. Versueh zeigt, wie ungemein hartnäekig die KK-Schwellung ist, wie langsam sie aueh bei guter Antitoxin-wirkung zurückgeht.

3) Dass die Ergebnisse bei nachheriger Applieation des Antitoxins viel sehleehter sind, ist wohl darauf zurüekzuführen, dass das Antitoxin in zu geringer Dosis gegeben wurde.

4) Auch diese Versuehe zeigen, dass bei Antitoxin-Darreichung die Dinge so verlaufen, als ob eine sehr verdünnte Giftlösung eingewirkt hätte; auf diese Weise erklärt sich die langdauernde Veränderung der KK. Wir haben somit eine seheinbar paradoxe Erseheinung vor uns; während das Antitoxin die Symptome eoupirt, hat es unter Umständen zur Folge, dass die morphologisehen Veränderungen sich langsamer zurückbilden, als sie ohne Antitoxin thun würden. So hält die KK-Sehwellung länger an. Dies erklärt sieh aus dem Gesetz, dass die stärkere Vergiftung zwar eine sehnellere Destruction, aber aueh eine sehnellere Restitution der Zelle zur Folge hat.

5) Was die Einwirkung des Antitoxins auf die Symptome betrifft, so war bei dem unter α) zuerst genannten Thier die Wirkung jedenfalls nur eine geringe, aber auch die Antitoxin-Dosis war minimal gewesen.

Dagegen ist der Effeet bei dem 2. Thier ein in die Augen fallender.

Ebenso war bei den 4 Thieren von β) die Einwirkung eine höchst auffallende, besonders wenn man berüeksiehtigt, dass zwei der Thiere bis $5^1/_2$ und $8^3/_4$ Tage beobaehtet wurden.

6) Bemerkenswerth ist die Abmagerung der Thiere, auf welehe bereits Dönitz (l. e.) als ein Symptom der Tetanusvergiftung hingewiesen hat, sowie der Umstand, dass das Antitoxin gegen diese Abmagerung nieht einwirkt, wie gleiehfalls Dönitz sehon bemerkt hat, auch bei eclatanter Einwirkung auf die eigentlieh tetanisehen Symptome.

VII. Versuche mit Lösung 1 : 500. 6 Thiere (T. 50, 53, 60, 62, 64, 66).

Giftdosis 0,002.

Die Thiere wurden getödtet nach:

12 Stunden,
24 Stunden,
3 Tagen,
5 Tagen,
6 Tagen,
6 Tagen 6 Stunden.

Vergiftungssymptome: In den ersten 2 Tagen keine Erscheinungen.

Nach 3 Tagen Steifigkeit event. Zittern.

Nach 6 Tagen allgemeine Steifigkeit und Opisthotonus, bei Reizung Krämpfe.

Nach 6 Tagen 6 Stunden dasselbe, aber auch spontane Krämpfe.

Die Erscheinungen traten also bei dieser verdünnteren Lösung später auf als bei den bisher angewandten Lösungen, speciell auch später als bei der vorigen Lösung 1 : 400, obwohl die absolute Giftdosis (0,002) die gleiche war.

Morphologische Erscheinungen. Nach 12 Stunden: Nichts.

Nach 24 Stunden: Geringe Schwellung des KK, NZ in manchen Zellen etwas geschwollen, abgebröckelt.

Nach 3 Tagen: KK stark geschwollen, NZ stark geschwollen, mässige Abbröckelung; verwaschener Zustand.

Nach 6 Tagen: KK nicht deutlich verändert, NZ gut angeordnet, aber verwaschen, zuweilen etwas abgebröckelt.

Nach 6 Tagen 6 Stunden: KK nicht geschwollen, zuweilen in geringem Grade geschwollen. NZ in einzelnen Zellen geschwollen, sonst feinkörniger Zerfall. Einige Zellen vergrössert. Auch in den Dendriten feinkörniger Zerfall. Einzelne Zellen sehen nahezu normal aus, und zwar im Halsmark mehr als im Lumbalmark.

Resumé. 1) Wieder dieselbe Reihenfolge der morphologischen Veränderungen.

2) Sehr evident ist der Contrast zwischen den Symptomen und der Schwellung der KK und NZ. Beim Rückgang der letzteren erreichen die Symptome erst ihre höchste Höhe.

Antitoxin-Versuche bei Lösung 1 : 500. *a*) Bei 8 Thieren wurde Antitoxin nach Toxin injicirt (T. 51, 52, 61, 63, 65, 67, 68, 69).

Die Giftdosis war: 0,002 = 1 ccm. Die Antitoxindosis 0,05 = 1 ccm 5proc. Lösung. Gewicht der Thiere meist 1900—2000.

Die Zeiträume zwischen der Toxin- und Antitoxingabe waren:

bei 2 Versuchen 0 bis 1 Minute (gleichzeitig),
bei 2 Versuchen 6 Stunden,
bei 2 Versuchen 12 Stunden,
bei 2 Versuchen 24 Stunden.

Die Thiere wurden getödtet:

$24\frac{3}{4}$ Stunden (6 Stunden Zwischenzeit zwischen Toxin und Antitoxin) 25 Stunden (gleichzeitig) 67 Stunden (15 Stunden Zwischenzeit) 3 Tage (24 Stunden Zwischenzeit) 6 Tage (6 Stunden Zwischenzeit) 10 Tage (gleichzeitig) 15 Tage (24 Stunden Zwischenzeit) 17 Tage 5 Stunden (12 Stunden Zwischenzeit)	nach der Toxin-Injection.

Die Vergiftungserscheinungen:

bei gleichzeitiger Injection von Toxin und Antitoxin.	Sogar nach 10 Tagen keine Erscheinungen. Nur vor dem Tode Ausrutschen und Schlaffheit.

Bei 6 Stunden Zwischenzeit. Nach 3 Tagen nichts. Nach 6 Tagen geringe, nicht sicher zu deutende Steifigkeit.

Bei 12 Stunden Zwischenzeit sogar nach 17 Tagen keine Erscheinungen.

Bei 24 Stunden Zwischenzeit. Bei dem einen Thier nach 3 Tagen geringe Steifigkeit und Ausrutschen der Vorderbeine (getödtet).

Bei den anderen Thieren (mit etwas grösserem Körpergewicht) auch nach 15 Tagen keine Erscheinungen. Aber Abmagerung von 2000 gr auf 1400 gr.

Resumé. Die Einwirkung des Antitoxins war selbst bei 24 Stunden Zwischenzeit eine sehr evidente.

Morphologische Veränderungen. Bei gleichzeitiger Einspritzung 25 Stunden nach der Injection: In einigen Zellen geringe Schwellung der KK und NZ.

Nach 10 Tagen: KK stark geschwollen, NZ z. Th. geschwollen, z. Th. abgebröckelt und verwaschen. Also deutliche Retardirung im letzten Versuch!

Bei 6 Stunden Zwischenzeit. Nach $24^3/_4$ Stunden KK in ganz vereinzelten Zellen geschwollen, ebenso NZ unsicher.

Nach 6 Tagen: KK und NZ in einzellen Zellen in geringem Grade geschwollen; fast keine Abweichung von der Norm.

Bemerkenswerth ist, dass hier der feinkörnige Zerfall und Vergrösserung der Zellen fehlt.

Bei 12 Stunden Zwischenzeit. Nach 67 Stunden: KK in vielen Zellen normal, in vielen Zellen mässig geschwollen. NZ ebenso. Starke Retardirung!

Nach 17 Tagen 5 Stunden: KK in einigen Zellen gering geschwollen. NZ in einigen Zellen verwaschen. Die grosse Mehrzahl der Zellen normal.

Bei 24 Stunden Zwischenzeit. Nach 3 Tagen: KK und NZ ziemlich stark geschwollen, aber deutlich weniger als bei dem Controlthier zur gleichen Zeit (s. oben S. 92).

Nach 15 Tagen: KK in den meisten Zellen geschwollen; NZ theils normal, in vielen Zeilen in geringer Weise geschwollen, abgebröckelt, verwaschen. Also auch hier deutliche Retardirung!

β) Antitoxin vor Toxin wurde bei einem Thier (T. 70) gegeben. Giftdosis und Antitoxindosis wie oben. Zwischenzeit $24^1/_2$ Stunden. Tödtung 24 Stunden nach der Toxingabe. Keine Symptome. Morphologisch: Geringe Schwellung der KK und NZ. Vielfach normal.

Keine merkliche Wirkung. Die Zwischenzeit war zu gross. Die Beobachtungszeit zu kurz.

VIII. Versuche mit Lösung 1 : 600. Es wurden 6 Versuche angestellt (T. 44, 45, 46, 47, 48, 49). Giftdosis meist 0,001 (0,65 ccm).

Die Tödtung erfolgte nach: 1 Tag, 2 Tagen, 5 Tagen (2 Mal), 8 Tagen, 23 Tagen.

Klinische Vergiftungserscheinungen. Nach 1 Tag keine.

Nach 2 Tagen Ausrutschen der Vorderbeine.

Nach 3 Tagen Steifigkeit.

Nach 5 Tagen traten bei 2 Thieren Opisthotonus und Krämpfe auf (und zwar handelte es sich um grössere Thiere 1900 und 2100 bei 0,0016 gr Injection).

Bei den anderen dagegen trat nur vorübergehende, mehrere Tage andauernde Steifigkeil ein.

Morphologische Veränderungen. Nach 1 Tag: Geringe

Schwellung der KK und der NZ, geringe Abbröckelung und verwaschener Zustand der NZ.

Nach 2 Tagen: Dasselbe.

Nach 5 Tagen: KK geschwollen, in manchen Zellen sehr stark. NZ wenig geschwollen, hauptsächlich stark abgebröckelt und durch einander geworfen. Zellen vergrössert (s. Tafel VII, Fig. 2).

Nach 8 Tagen: KK stark geschwollen. NZ deutlich geschwollen; in vielen Zellen Abbröckelung und verwaschener, wolkiger Zustand.

Nach 23 Tagen: Zellen normal. In vielen Zellen geringe Auflockerung der NZ, die Zwischensubstanz vielfach mit Körnchen erfüllt, aber vielleicht noch in normalen Grenzen.

Resumé. 1) Das Stadium der starken Schwellung des KK tritt später auf und erhält sich längere Zeit auf derselben Höhe als bei den stärkeren Lösungen. Dies entspricht der Beobachtung, dass auch die klinischen Erscheinungen sich länger erhalten.

2) Die Stadien wiederum wie sonst.

3) Bezüglich der Vergiftungserscheinungen trat die individuelle Verschiedenheit der Thiere wieder hervor. Die Erscheinungen entwickeln sich langsamer als bei den stärkeren Lösungen und bilden sich spontan zurück, sind ferner überhaupt viel schwächer ausgebildet.

4) Fast die gleichen morphologischen Veränderungen fand man bei Thieren, welche ganz verschiedene klinische Erscheinungen dargeboten hatten. So waren bei T. 48 (2100 gr Gewicht, 0,0016 gr Giftdosis) nach 5 Tagen Opisthotonus und Krämpfe vorhanden; bei T. 46 (1500 gr Gewicht, 0,0008 gr Giftdosis) nach 8 Tagen etwas Steifigkeit, Ausrutschen der vorderen Extremitäten und Abmagerung vorhanden. In beiden Fällen aber fand man KK stark geschwollen, NZ z. Th. geschwollen, z. Th. abgebröckelt und durch einander geworfen.

5) Wiederum fanden sich morphologische Alterationen zu einer Zeit, wo noch keine tetanischen Symptome nachzuweisen waren, nämlich nach 1—2 Tagen.

IX. Versuche mit Lösung 1 : 1000. 7 Versuche (K. 54, 55, 56, 57, 58, 59, 72).

Giftmenge: 0,001 gr (1 ccm).

Die Thiere wurden getödtet:

nach 23 Stunden,

- 3 Tagen,

nach 5 Tagen 17 Stunden (spontan gestorben),
- 6 - 6 -
- 9 - mehreren Stunden (spontan gestorben),
- 14 - - - - -
- 21 - - -

Die Vergiftungssymptome waren folgende:

Nach 1—2 Tagen: Keine.

Nach 3 Tagen: Geringe Steifigkeit und Ausrutschen (bei manchen Thieren nichts).

Nach 6—7 Tagen: Stärkere Steifigkeit bei den meisten Thieren; bei einem Thier Opisthotonus und Krämpfe.

Nach 2—3 Wochen: Abmagerung (von 2300 gr auf 1700 gr und von 2200 gr auf 1500 gr). Allgemeine Schlaffheit, Ausrutschen, mangelhaftes Aufrichten. Keine tetanischen Erscheinungen.

Morphologische Veränderungen. Nach 23 Stunden: KK geschwollen, meist in geringem Grade, in einzelnen Zellen stärker. NZ deutlich geschwollen, gut angeordnet; keine Abbröckelung.

Nach 3 Tagen: KK zeigt geringe Schwellung; NZ zeigen Abbröckelung, undeutliche Conturirung und durch einander geworfenen Zustand.

Nach 5 Tagen 17 Stunden: KK deutlich geschwollen; in manchen Zellen sehr gering, auch normal. NZ unscharf conturirt, abgebröckelt. Zellen vergrössert.

Nach 6 Tagen 6 Stunden: KK mässig geschwollen. NZ wenig geschwollen, wenig abgebröckelt. Zellen z. Th. vergrössert.

Nach 9 Tagen mehreren Stunden: KK in einzelnen Zellen schwach geschwollen. NZ in vielen Zellen geschwollen, in den meisten Zellen verwaschen und stark abgebröckelt, auch feinkörniger Zerfall.

Nach 14 Tagen nicht untersucht.

Nach 21 Tagen: KK meist nur mässig oder gering geschwollen, NZ gut angeordnet, in manchen Zellen vielleicht etwas geschwollen.

Resumé. 1) Mit Ausnahme eines Falles kam es überhaupt nicht zu tetanischen Erscheinungen.

2) Die Kachexie wurde auch hier wieder beobachtet.

3) Trotz der starken Verdünnung der Lösung konnte schon nach 23 Stunden Schwellung der KK und NZ beobachtet werden.

4) Im Uebrigen ergeben sich dieselben Schlüsse wie bei Lösung 1 : 600.

5) Bemerkenswerth ist, dass die Vergiftungssymptome viel ge-

Erklärung der Tafel VI.

Fig. 1. Normal. Typische Struktur einer motorischen Vorderhornzelle des Kaninchens bei Nissl'scher Färbung.

Fig. 2. T. 11. 2 Stunden nach der intravenösen Injektion von 0,04 (1 ccm 4 %iger Lösung) Tetanus-Toxin.

Kernkörperchen geschwollen, aufgehellt. Nissl'sche Zellkörperchen geschwollen, gut angeordnet.

Erklärung der Tafel VII.

Fig. 1. T. 48. 5 Tage nach der Injektion von 0,0016 (1 ccm. Lösung 1 : 600) Tetanus-Toxin.

Kernkörperchen stark geschwollen; Nissl'sche Zellkörperchen geschwollen, stark abgebröckelt, durcheinander geworfen.

Fig. 2. T. 15. 21 1/4 Stunden nach der Injektion von 0,04 (1 ccm 4 %iger Lösung) Tetanus-Toxin.

Kernkörperchen deformirt; Nissl'sche Zellkörperchen in feinkörnigem Zerfall.

Tafel VI.

Normal

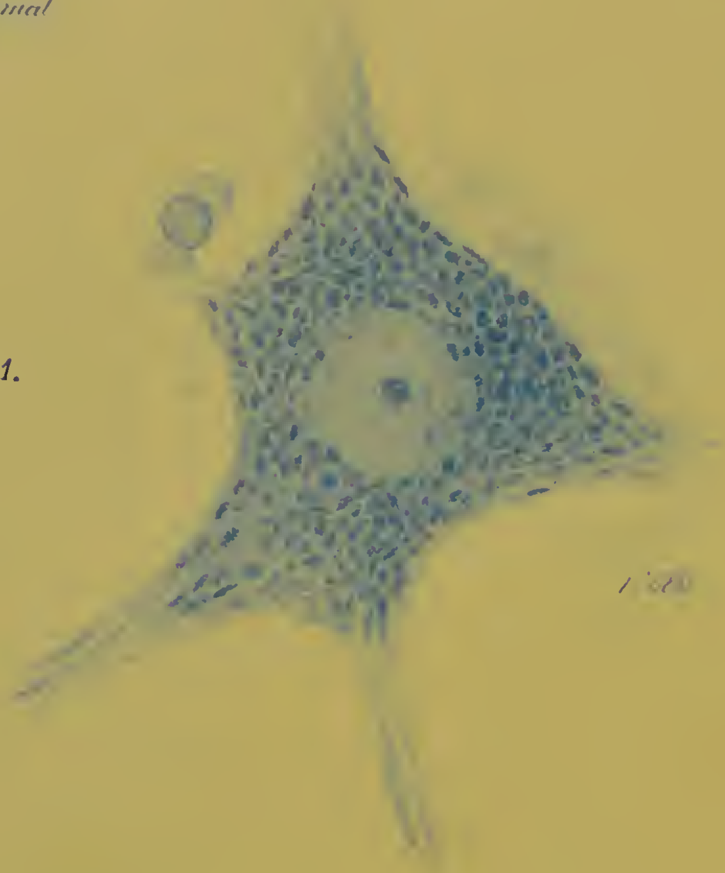


Fig. 1.

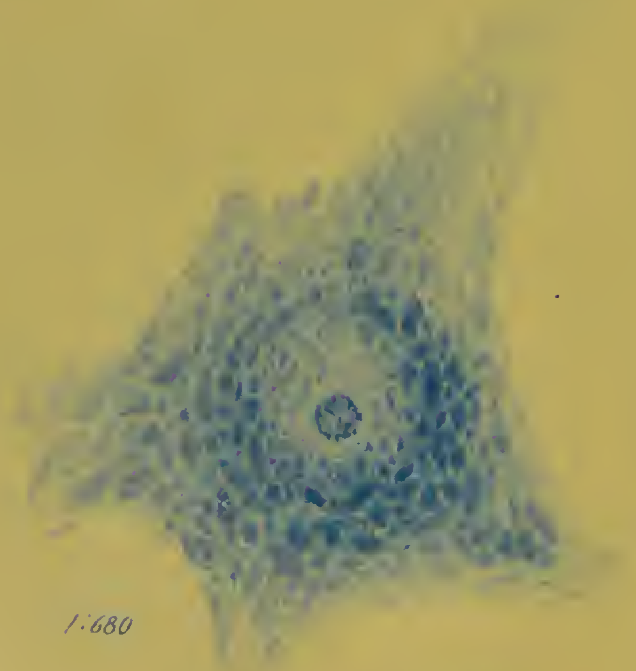


Fig. 2.

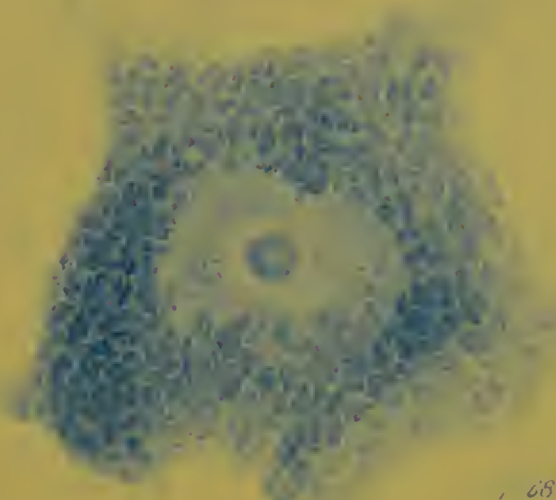
1:680

Verlag von Fischer's m

Lichtdruck v. Albert Frisch, Berlin W.

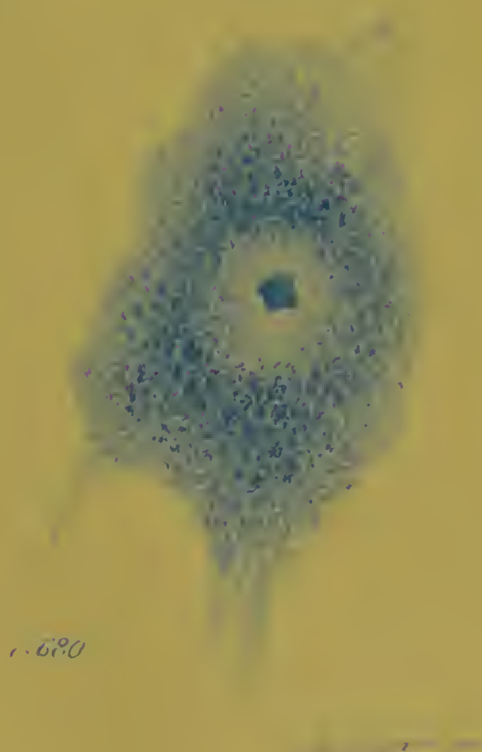
T. 48.

Fig. 1.



T 15

Fig. 2.



hhandlung. H. Kornfeld.

ringer waren als bei der Lösung 1 : 600, obwohl die absolute Giftdosis (0,001) dieselbe war. Dies ist eine Bestätigung der bereits oben abgeleiteten Erfahrung, dass die Erscheinungen nicht allein von der absoluten Giftmenge, sondern auch von der Concentration abhängen. Vergl. Ehrlich: Die Werthbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. Klin. Jahrbuch, 1897.

Wir fassen nunmehr im Folgenden die hauptsächlichen Ergebnisse unserer Untersuchungen in einige Thesen zusammen.

1. Das Tetanusgift erzeugt bei Kaninchen charakteristische nutritive Veränderungen der motorischen Nervenzellen der Vorderhörner, welche mittelst der Nissl'schen Färbung zu erkennen sind.

2. Dieselben bestehen in Vergrösserung des Kernkörperchens mit Abblassung desselben, Vergrösserung der Nissl'schen Zellkörperchen und Abbröckelung derselben, feinkörnigem Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen und Vergrösserung der Zellen.

3. Was die Reihenfolge dieser Alterationen betrifft, so tritt zuerst Kernkörperchen-Schwellung auf; während dieselbe zunimmt, entwickelt sich alsbald Nissl'sche Zellkörperchen-Schwellung. Beide Veränderungen können sehr hohe Grade erreichen. Die Abbröckelung der Nissl'schen Zellkörperchen beginnt entweder erst, nachdem dieselbe schon einen gewissen Grad der Schwellung erreicht haben, oder setzt bereits beim Beginn der Schwellung ein. Es kommen in dieser Hinsicht Verschiedenheiten vor; so kann die Abbröckelung auftreten und bei weitergehender Schwellung wieder verschwinden, um dann event. wiederzukehren. Weiterhin nimmt die Abbröckelung zu und es treten feinere Körnchen auf, so dass schliesslich die Nissl'schen Zellkörperchen in feinkörnigem Zerfall sich vorfinden. Zu dieser Zeit pflegt die Kernkörperchen-Schwellung sich zurückzubilden, wobei das Kernkörperchen oft eckige Formen annimmt; zuweilen ist die gesammte Zelle in dieser Phase etwas vergrössert.

Wir betrachten dieses Stadium als Uebergang zur Norm, da sich gewöhnlich schon eine Anzahl von normalen oder annähernd normalen Zellen vorfindet.

Wenn auch die Zellen beim feinkörnigen Zerfall sehr verändert aussehen und die Nissl'sche Zellkörperchen-Bildung nicht erkennen lassen, so stellt dieser Zustand doch eine viel geringere Alteration dar als die Schwellung der Nissl'schen Zellkörperchen. Wir glauben, dass die Cohäsion der chromatophilen Massen, von welcher doch schliesslich die Zusammenballung zu den Nissl'schen

Zellkörperchen abhängt, ohne erhebliche Bedeutung für das Zellenleben Schwankungen aufweisen kann.

Der feinkörnige Zerfall ist nicht immer ausgesprochen, er fehlt hauptsächlich bei Anwendung schwacher Giftlösungen bezw. bei wirksamer Antitoxin-Injection mit retardirender Wirkung, findet sich dagegen bei concentrirten Giftlösungen.

4. Die Reihe dieser morphologischen Veränderungen ist in ihrem zeitlichen Verlauf abhängig von der Concentration der Giftlösung und der absoluten Menge des Giftes. Bei concentrirten Lösungen verlaufen die Veränderungen schnell, so dass man nach weniger als einem Tage schon die Kernkörperchen-Schwellung und Nissl'sche Zellkörperchen-Schwellung abgelaufen findet. Dagegen bei schwächeren Lösungen entwickeln sich die Kernkörperchen- und Nissl'sche Zellkörperchen-Schwellung und Abbröckelung langsamer und halten sich längere Zeit hindurch auf derselben Höhe, so dass man bei sehr verdünnten Lösungen durch mehrere Tage hindurch ein Constantbleiben dieser Alterationen feststellen kann.

Schliesslich gehen auch bei schwachen Lösungen die Veränderungen nach mehr oder weniger langer Zeit zurück (sie konnten 2—3 Wochen lang beobachtet werden), wobei sehr gewöhnlich der feinkörnige Zerfall vermisst wird. Die Nissl'schen Zellkörperchen gewinnen ihr normales Aussehen früher wieder als das Kernkörperchen, welches mit auffälliger Hartnäckigkeit den geschwollenen Zustand beibehält.

5. Der Einfluss der Concentration der Giftlösung zeigt sich darin, dass auch bei gleicher absoluter Menge des einverleibten Giftes die concentrirtere Lösung eine deutlich stärkere Wirkung entfaltet.

6. Die Nervenzellen reagiren nicht ganz gleichmässig auf das Gift, vielmehr sieht man oft an dicht neben einander gelegenen Exemplaren differente Stadien der Alteration. Namentlich tritt dies beim Rückgang der Veränderungen hervor. Auch individuelle Unterschiede der Thiere spielen eine Rolle.

7. Um eine Anschauung davon zu geben, wie weit der Beginn der Alteration durch die Verdünnung der Giftlösung hinausgeschoben werden kann, erwähnen wir, dass bei 4–5procentiger Lösung schon nach 1—2 Stunden Alterationen merklich sind, während bei Lösung 1 : 1000 dieselben sich erst nach 23 Stunden in der ersten Entwicklung präsentiren.

8. Wir betrachten diese morphologischen Alterationen als

charakteristisch für die Tetanus-Vergiftung, da sie constant und ausnahmslos von uns gefunden wurden, während wir bei andersartigen Einwirkungen (Malonnitril und Erwärmung, Flatau und Marinesco bei Amputation) und auch andere Autoren bei ihren verschiedenartigen Untersuchungen niemals derartige Vorgänge gesehen haben.

9. Welche Beziehungen lassen sich nun aus unseren Untersuchungen zwischen den Vergiftungssymptomen und den morphologischen Veränderungen der Nervenzellen ableiten?

Eine gewisse Aehnlichkeit in dem Verlaufe beider finden wir in dem Umstande, dass bei concentrirten Lösungen sowohl die Symptome wie die morphologischen Veränderungen sich schnell entwickeln, während bei dünneren Lösungen Beides langsamer geschieht und sich längere Zeit auf einer gewissen Höhe hält.

Allein nun stossen wir sofort auf gründliche Differenzen: Erstlich nämlich steigern sich bei concentrirten Lösungen die Symptome mehr und mehr, bis zum Tode, während unsere morphologischen Veränderungen, nachdem sie auf der Höhe angelangt sind, wieder eine Tendenz zur Rückbildung zeigen. Auch bei dünnen Lösungen tritt schliesslich eine Divergenz ein, indem die klinischen Symptome sich weiter steigern können, während die morphologischen Veränderungen Halt machen und sich zurückbilden.

Zweitens finden wir bei gleichen morphologischen Bildern differente Phasen der Vergiftungserscheinungen und umgekehrt bei gleichen Vergiftungssymptomen differente morphologische Zustände.

Somit beschränkt sich die Gemeinschaftlichkeit der Vergiftungssymptome und der nutritiven Veränderungen auf die ganz grobe Beziehung, dass starke Gifte nach beiden Richtungen hin intensive, schwache Gifte schwache Erscheinungen zu Wege bringen. Bei näherer Analyse aber ergiebt sich eine vollkommene Incongruenz, insofern als eine regelmässige Beziehung zwischen den Vergiftungssymptomen einerseits und den histologischen Veränderungen andererseits nicht besteht.

10. Zu eben diesem Schluss waren wir auch bei Malonnitril und Erwärmung, in gewissem Sinne auch bei Strychnin, gekommen. Wir nehmen daher Gelegenheit, noch einmal darauf hinzuweisen, dass bei der Interpretation von Zellveränderungen auf Grund Nissl-scher Methode mit Bezug auf die Symptome Vorsicht zu üben ist. Dies gilt namentlich auch für pathologisch-anatomische Betrachtungen.

11. Das Antitoxin entfaltet eine deutliche Einwirkung auf die

durch das Toxin verursachten morphologischen Veränderungen der Zelle. Und zwar so, dass dieselben in ihrer Entwicklung und ihrem Ablauf *retardirt* werden; unter Umständen, bei sehr frühzeitiger Injection und grosser Dosis so, dass eine *schnellere* Rückbildung eintritt.

Die retardirende Wirkung war vorwiegend bei den dünnen Lösungen und bei den starken, falls einige Zeit vergangen war. Sie zeigte sich bei den verdünnten Lösungen sowohl bei vorheriger wie gleichzeitiger wie späterer Einspritzung des Antitoxins. Dass hier *keine beschleunigende* Wirkung auftrat, muss auf die zu grossen Zwischenzeiten und die geringen Dosen zurückgeführt werden.

12. Diese Beziehungen sprechen dafür, dass das Antitoxin nur *indirect* auf die Nervenzelle einwirkt, indem es das Toxin neutralisirt, bezw. einen Theil des an die Nervenzellen gebundenen Toxins aus denselben herauslöst. Denn die Erscheinungen verlaufen so, wie sie verlaufen müssen, wenn das eingeführte Toxin plötzlich um ein gewisses Quantum vermindert bezw. vollkommen aufgehoben wird.

13. Was die Frage nach dem *Wesen der morphologischen Veränderung* betrifft, so lässt sich dieselbe zur Zeit noch nicht bestimmt beantworten. Da die beschriebenen Strukturveränderungen der Nervenzellen keine Congruenz zu den Vergiftungssymptomen zeigen, so kann man nicht annehmen, dass jene von der im Körper vor sich gehenden Antitoxinbildung abhängig sind. Hierfür spricht auch, dass wir bei Strychnin die gleichen Alterationen vorfinden, obwohl der Organismus zu Strychnin keine Antikörper bildet. Wenn trotzdem die künstliche Einführung von Antitoxin auf die morphologischen Alterationen der Zellen einwirkt, so kann dies eben, wie auch aus dieser Betrachtung wiederum folgt, keine direkte, sondern nur eine indirekte Wirkung sein, d. h. eine Wirkung durch Verminderung der Toxine.

Die morphologische Alteration der Nervenzellen, wie sie sich in der Schwellung der Kernkörperchen und der Nissl'schen Zellkörperchen zeigt, ist sicherlich der Ausdruck eines chemischen Processes, und dieser kann nicht wohl etwas anderes sein, als die *chemische Bindung des Toxins an die Nervenzellen*. Die Ursache dieser Bindung ist offenbar darin gelegen, dass in der Substanz der Nervenzellen Atomgruppen vorhanden sind, welche eine Affinität zu gewissen Atomgruppen des Tetanusgiftes haben. Für *Strychnin* müssen wir dasselbe annehmen, und da bei

beiden Giften die gleiche morphologische Veränderung eintritt, so müssen wir annehmen, dass diese Alteration mit einer chemischen Aktion bestimmter Atomgruppen zusammenhängt. Ob es rein zufällig oder von wesentlicher Bedeutung ist, dass bei eben diesen Veränderungen chemischer und morphologischer Art nun auch eine Hyperexcitabilität der Zellen eintritt, steht dahin.*)

Eine weitere Folgerung unserer Anschauung ist, dass der chemische Process der Toxinbindung so lange fortdauert, bis der in den Zellen vorhandene Vorrath an Affinitäten gesättigt ist. Sobald dies der Fall ist, kommt das Restitutionsbestreben der Zelle zum Durchbruch. Die vollständige Rückbildung bedarf dann noch einiger Zeit, besonders diejenige der Kernkörperchen-Schwellung. Wird viel Toxin acut einverleibt, so werden die Affinitäten schnell gesättigt, und es kommt demgemäss zeitig zur Restitution. Kommt dagegen wenig Toxin in den Organismus, so erfolgt die Sättigung der Affinitäten langsam, der chemische Process der Toxinbildung dauert lange fort, und so wird das Restitutionsbestreben der Nervenzellen lange Zeit gehemmt; wahrscheinlich kann es schliesslich, bei sehr allmäliger Einwirkung, auch ehe alle Affinitäten gesättigt sind, die Oberhand gewinnen.

Vernichtet das künstlich eingeführte Antitoxin den gesammten noch bindungsfähigen Toxinvorrath im Körper, so wird sich die Nervenzelle alsbald restituiren, in diesem Falle tritt also eine Beschleunigung der Rückbildung ein. Neutralisirt das Antitoxin aber nur einen Theil des Toxins, so geht der Process der chemischen Toxinbindung in den Zellen nur mit verminderter Kraft weiter: es tritt Retardirung der morphologischen Alteration ein.

Wir verkennen nicht, dass auch dieser Erklärungsversuch noch Manches dunkel lässt; wir werden eben immer wieder zu der Vorstellung gedrängt, dass sich noch anderweitige wichtige Vorgänge in der Zelle abspielen, welche unserer Erkenntniss noch nicht zugänglich sind.

Soweit unsere Ergebnisse.

Die Untersuchungen anderer Forscher über die Alterationen der Nervenzellen bei Einwirkung von Tetanus, Hundswuth, bacillus botulinus u. a. sind folgende:

*) Ehrlich hat die Anschauung ausgesprochen, dass die in der Zellsubstanz vorhandenen Atomcomplexe, welche das Toxin binden, mit den Antikörpern identisch seien. L. c.

Beck untersuchte die Nervenzellen bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Infection mit Tetanusbacillen. Es fanden sich deutliche Alterationen der Nervenzellen, die in einer hochgradigen Vacuolisirung und homogenen Schwellung bestanden.

Marinesco untersuchte neuerdings das Rückenmark von drei Meerschweinchen, welche mit Tetanustoxin vergiftet waren. Er fand Haemorrhagien in der grauen Rückenmarkssubstanz und deutliche Veränderungen in den Vorderhornzellen. Diese Veränderungen bestanden darin, dass 1) ein Theil der Zelle ($^1/_4$—$^1/_2$—$^3/_4$) oder sogar der ganze Zellkörper ein opakes Aussehen annimmt, welches so weit gehen kann, dass man nicht mehr die Struktur des Zellkörpers zu erkennen vermag. D e r s o v e r ä n d e r t e T h e i l d e s Z e l l k ö r p e r s i s t s t e t s d e m A x e n c y l i n d e r z u g e k e h r t. 2) Der Axencylinderfortsatz, welcher in der Norm ungefärbt und uniform aussieht, erscheint leicht granulirt und intensiv gefärbt. 3) Die Protoplasmafortsätze zeigen unregelmässige Conturen und „Sinuositäten"; man erkennt in ihnen keine deutlichen Nissl'schen Zellkörperchen (chromatophile Elemente). 4) Der veränderte opake Theil des Zellkörpers hebt sich scharf vom übrigen Theil der Zelle ab, welcher noch normale Struktur zeigt und auch normal aussehende Dendriten abgiebt, nur sind die letzteren mitunter leicht geschwollen und sind ärmer an Nissl'schen Zellkörperchen. 5) Der Kern ist etwas voluminöser und färbt sich diffuser als in der Norm; seine Conturen heben sich weniger scharf heraus. Alle diese Veränderungen fand Marinesco bei den Thieren, die er selbst getödtet hat, dagegen nicht bei den spontan nach Tetanustoxininjection gestorbenen Thieren. Das Nervensystem der Thiere soll ferner möglichst schnell nach der Tödtung in Alkohol gebracht werden. Marinesco nimmt mit Goldscheider an, dass der Einfluss des Tetanusgiftes sich in einer Veränderung der Nervensubstanz manifestirt, in Folge deren die Vorderhornzelle in einen Hyperexcitabilitätszustand versetzt wird.

Nissl fand bei Tetanus Zellveränderungen, die sich 1) im Kern und 2) im Zellleib äusserten. Im Kern tritt eine Veränderung ein, welche eine Unterform derjenigen Veränderungen darstellt, die sich im Kern auch bei verschiedenen anderen Schädigungen manifestiren (bei Unterbindung der Aorta, Trauma und häufig bei Paralyse); der Kern wird nämlich kleiner, kugeliger und homogener. Im späteren Stadium nimmt der Kern mehr Farbe an und erscheint als ein tiefgefärbtes homogenes Gebilde. Das Kernkörperchen wird in späteren Stadien unsichtbar. Die Veränderungen im Zellleibe setzen gewöhn-

lich partiell ein, sehr häufig in der Umgebung des Kerns oder auch an einem der Fortsätze und schreiten dann in der Weise fort, dass nicht gleichmässig alle Theile der gefärbten Substanz, sondern nur einzelne ergriffen werden. Diese einzelnen färbbaren Substanzportionen blassen zunächst ab und verschwinden dann, ohne in kleinere Theile zu zerfallen. So kommt es, dass ein anscheinend tief gefärbter Kern in einer grösseren Höhle liegt. Schliesslich bleibt nur ein Schattenbild der Zelle, wobei noch immer vereinzelte Theile der gefärbten Substanz mehr gefärbt erscheinen, ja sogar ganz kleine Theile der gefärbten Substanz ihre ursprünglichen Fortsätze zeigen. Die Zelle blasst endlich immer mehr ab und ist nicht mehr in dem Gewebe zu erkennen.

Um die Frage der Immunität zu studiren, haben Marinesco und Chantemesse das Tetanustoxin ($^1/_{10000}$) den Meerschweinchen injicirt und dabei die eben geschilderten Zellalterationen gesehen. Nach Injection des Tetanustoxins und -Antitoxins fanden sie nach Verlauf von 3 Tagen keine Zellveränderungen. Injicirte man dagegen das Antitoxinserum erst 24 Stunden nach der Toxininjection, so konnte man zwar Veränderungen nachweisen, indessen waren dieselben geringer als nach blosser Toxininjection.

Marinesco untersuchte ferner die Veränderungen der Nervenzellen bei Hundswuth und bei Infection mit bacillus botulinus (Van Ermengem). Bei Hundswuth beginnt die Alteration der Vorderhornzellen an der Peripherie des Zellleibes und zwar in Form eines Zerfalls der Nissl'schen Zellkörperchen. Diese Chromatolyse unterscheidet sich von der bei künstlicher Anämie (durch Compression der Bauchaorta) dadurch, dass man im ersten Falle oft noch ein feines Netzwerk unterscheiden kann. Seltener erscheint die Peripherie am Zellleibe feinkörnig oder fast ungefärbt. In vielen Zellen findet man deformirte Nissl'sche Zellkörperchen um den Kern gesammelt. Der Kern selbst färbt sich intensiv. Die Art dieser Zellenveränderungen ist von der Intensität des Virus abhängig. Bei verdünntem Virus sind die Veränderungen der Nervenzellen anders: sie erscheinen diffuser und die Zwischensubstanz ist nicht mehr alterirt. Die Einwirkung des bacillus botulinus manifestirte sich fast ausschliesslich in den vorderen und hinteren Hörnern des Rückenmarks, wobei die Zellen der ersteren stärker verändert erscheinen. Der erste Grad der Veränderung besteht in einer Rarefaction und Verschwinden der Nissl'schen Zellkörperchen, was meistens an der Peripherie der Zelle beginnt. Im vorgeschritteneren Stadium werden die Nissl-

schen Zellkörperchen uncgal und zerfallen in feinstes Pulver; die Zelle wird dabei etwas voluminöser und die Protoplasmafortsätze angeschwollen. In einem noch weiteren Stadium bilden sich Lacunen im Inneren des Zellkörpers in Folge von Zerstörung der nicht gefärbten Zwischensubstanz (Achromatolyse).

Hier wären noch kurz aufzuführen die Untersuchungen von Vincent, Roger und Bourges, Gilbert und Lion, welche bei Kaninchen nach Injection von Typhusbacillen, Streptococcen, Bact. coli Degeneration der Vorderhornzellen, peripherischen Nerven und Muskeln auftreten sahen.

Sabrazès und Cabannes untersuchten mit der Nissl'schen Methode das Halsmark von einem 37jährigen Mann, welcher an Hundswuth zu Grunde gegangen war. Am stärksten alterirt waren die Zellen der Hinterhörner und die mediale hintere Gruppe der Vorderhörner. Die vorderen Zellgruppen der Vorderhörner zeigten weniger ausgeprägte Alterationen. Die meisten Zellen der Hinterhörner und der Mittelzone waren ihrer Protoplasmafortsätze beraubt und zeigten ferner weder die Nissl'schen Zellkörperchen noch den Kern. In den Vorderhörnern fand man verschiedene Uebergänge von wenig veränderten motorischen Zellen (erhaltene Nissl'sche Zellkörperchen, abgekürzte und unterbrochene Protoplasmafortsätze) bis zu stark alterirten (peripherische, centrale oder segmentartige Chromatolyse, gelegentlich auch Vacuolenbildung, Wandstellung des Kerns und schliesslich Schwund des Spongioplasmas, des Kernes und der Kernmembran). Dies Zellalterationen sind den von Marinesco bei Thieren beschriebenen analog. Nur scheinen dieselben im menschlichen Rückenmark weiter fortgeschritten zu sein. Die Verfasser bemerken, dass die Chromatolyse zunächst an den Protoplasmafortsätzen beginnt und meistens von der Peripherie nach dem Centrum zu vorschreitet.

Der Einfluss des bacillus botulinus auf die Nervenzellen wurde auch von Kempner und Pollack studirt. Was die Veränderungen der Nervenzellen bei acutem Botulismus betrifft, so waren dieselben den von Marinesco festgestellten ähnlich. Die beiden Autoren fanden aber, dass das erste Stadium des Processes nicht sofort mit Rarefaction und Verschwinden der Nissl'schen Zellkörperchen beginnt, sondern zunächst eine klumpige Schwellung der letzteren einzutreten scheint. Ferner konnte die von Marinesco angegebene Neurogliavermehrung nicht nachgewiesen werden. Bei chronischer Vergiftung an Katzen fand man nach 2—3 Monaten in einem Theil der Zellen eine homogene

Trübung und Auflösung des Inhalts bis zu feinem Staub. Der Kern blieb dabei, abgesehen von einer gewisser Blähung, normal. Dabei waren nicht alle Vorderhornzellen gleichmässig ergriffen. Kempner und Pollack wollten ferner sehen, ob das specifische Botulismusantitoxin (Kempner's) die Nervenzellen vor der Degeneration durch das Gift zu schützen vermag, wie dies von uns bei Tetanus versucht worden ist Das Resultat der Versuche war folgendes: „Die Heilversuche erwiesen die Fähigkeit des Serums, das 9 Stunden vorher eingespritzte Gift noch zu binden. Sie erwiesen ferner die wichtige Thatsache, dass das 24 Stunden nach der Vergiftung injicirte Serum das Thier selbst zu retten vermag, auch wenn bereits hier die Nervenzellen beträchtlich alterirt waren; ferner dass das Serum im Stande war, die afficirte

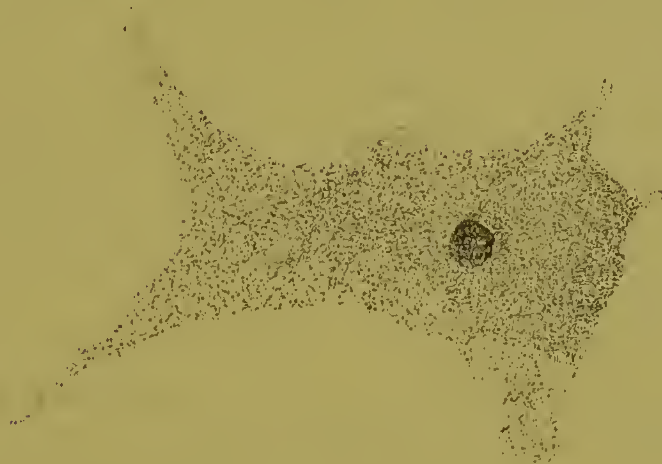


Fig. 8.
Vorderhornzelle bei experimenteller Beulenpest.
Totale Chromatolyse (nach Lugaro).

Zelle allmählich zur normalen Figuration wieder zurückzuführen“. Auch konnten die Verfasser die von uns betonte Thatsache bestätigen, dass sich keine völlige Proportionalität zwischen der Schwere der klinischen Vergiftungserscheinungen und dem Grade der Zelldegeneration constatiren lässt und dass die Regeneration der Zellen eine viel längere Zeit in Anspruch nimmt als das Verschwinden der sichtbaren Krankheitserscheinungen.

Lugaro untersuchte die Nervenzellen nach Beulenpest-injection (intraperitoneal und subcutan) und fand folgende Veränderungen. Bei zwei Thieren, die 24 und 48 Stunden nach der Infection gestorben sind, waren keine sicheren Alterationen zu constatiren. Dagegen nach 6 Tagen zeigte die Vorderhornzelle

eine sehr deutlich ausgeprägte partielle peripherische Chromatolyse. Der Zellkörper verlor an verschiedenen Stellen seine Conturen, war deformirt, angeschwollen. In der Nähe dieser Deformationen war der Zellkörper der färbbaren Substanz beraubt. Einige Dendriten zeigten ebenfalls Chromatolyse. Die mit Delafield'schem Haematoxylin gefärbten Schnitte zeigten, dass auch die Zwischen- und Grundsubstanz alterirt war, indem man statt der normalen parallelen Streifung eine netzförmige Anordnung mit breiten hier und da zerrissenen Maschen vorfand. Der Kern zeigte keine Veränderungen. Die Strangzellen zeigten ähnliche Alterationen. Was die Spinalganglienzellen betrifft, so zeigten dieselben entweder normale Verhältnisse oder nur sehr leichte peripherische oder diffuse Chromatolyse. Der Kern war verkleinert, diffus gefärbt. Noch stärker waren die Veränderungen nach Verlauf von 10 Tagen nach der Infection. Man fand hier keine normale Vorderhornzelle: Ueberall bestand Chromatolyse des Zellkörpers und Verkleinerung und diffuse Verfärbung des Kerns. In dem am weitesten fortgeschrittenen Stadium schwellen die Zellen an, es zeigen sich grosse Lacunen, zwischen welchen sich Reste der zerfallenen färbbaren Substanz befinden. Der Kern ist dabei gerunzelt und dunkel gefärbt (acute Homogenisirung mit Atrophie nach Sarbó).

Babes erinnert in seiner neuesten Publication an die von ihm im Jahre 1893 beschriebenen Alterationen der Nervenzellen bei Hundswuth und meint, dass die veränderten Stellen im Rückenmark und besonders die sog. „Wuthknötchen" (Alteration der Nervenzellen mit Zellwucherung in der Umgebung) die Parasiten der Krankheit enthalten. Der Charakter der Nervenzellenläsionen bei Lyssa bestehe nicht in einer besonderen Vertheilung (Concentration) der chromatischen Substanz (um den Kern oder in der Nachbarschaft eines Fortsatzes), sondern im Gesammtbilde der Veränderungen, welche den Weg und den Effect des Eindringens des Virus anzeigen. Der Kern zeigt bei Hundswuth verschiedene Veränderungen (helle und dunkle Quellung, Körnung, sowie blasse Schwellung des Kernkörperchens) und schliesslich schwindet derselbe sogar. Seine neuen Untersuchungen über die Einwirkung von verschiedenen Infectionen auf das Centralnervensystem haben Babes belehrt, dass man dabei augenfällige Veränderungen im letzteren entdecken kann, welche von der Verschiedenheit der Wirkung des specifischen Virus abhängen. Verf. bespricht zunächst Veränderungen im Centralnervensystem, welche

bei denjenigen Infectionskrankheiten entstehen, die eine allgemeine Betheiligung des Nervensystems bedingen (Typhus, Diphtherie etc.). Es gelang Babes, nachzuweisen, dass man Streptokokken, Pneumo- und Staphylokokken, Leprabacillen in den Meningen und im Rückenmark, ja sogar um und in den Nervenzellen nachweisen könne, ohne dass das Gehirn oder das Rückenmark irgend ein Zeichen einer localen Läsion dargeboten hätte. In einem Falle von Colibacillose mit schwerem Icterus erfüllten die Microben den Centralcanal und drangen zwischen die Ependymzellen ein. Die Nervenzellen an der Vorderhornbasis enthielten Bacillen, welche wahrscheinlich auf den Lymphwegen dahin gelangt sind.

Bei der Pest sind die Nervenzellen schwer geschädigt, obwohl die Nervensymptome oft nicht deutlich ausgesprochen sind. In den Vorderhornzellen verschwinden zunächst die meisten Nissl-schen Körnungen, so dass man nur ein farbloses Netz mit Vacuolen und viele umschriebene Stäbchenformationen (Invasion von Pestbacillen) erkennt. Der Kern ist gebläht und blass. Babes führte nun Experimente mit Pesttoxin (ohne Mikroben) aus und fand dabei, dass bei grösseren Toxindosen und schnellem Zugrundegehen der Thiere (gewöhnlich ohne nervöse Erscheinungen) die Veränderungen mehr cellulärer Natur waren, während in Fällen, wo die Thiere längere Zeit am Leben blieben, Veränderungen an den Gefässen auftreten, dagegen die Zellalterationen mehr in den Hintergrund treten. Die Zellalterationen bei grösseren Toxindosen bestehen darin, dass die Vorderhornzellen abblassen, einen feinkörnigen Zerfall der chromatischen Elemente, Vacuolenbildung und oft Schwund des Kerns, des Kernkörperchens und der Fortsätze zeigen.

Bei der tuberösen Form der Lepra konnte Babes die Bacillen nicht nur in den Spinalganglienzellen, sondern auch in den grossen Zellen der Vorderhörner entdecken, ohne bedeutende Veränderungen dieser Zellen und ohne Symptome während des Lebens. Andere Zellen derselben Gruppe können ein vollständiges Fehlen der chromatischen Elemente und verwaschene Grenzen des Kerns u. s. w. darbieten. An manchen Stellen der Vorderhörner fand Babes viel deutlichere Läsionen (Wucherung der den pericellulären Raum auskleidenden Zellen), die Veränderungen der Nervenzellen waren aber im Grossen und Ganzen wenig ausgesprochen und erschienen denjenigen bei der nervösen Lepraform ähnlich.

Was das Verhältniss der toxischen Läsionen des Nerven-

systems zu den bacteriellen betrifft, so hat Verf. vergleichend den Einfluss der Mikroben und der entsprechenden Toxine studirt, ohne immer einen wesentlichen Unterschied herauszufinden. Diese Thatsache könne man durch die Annahme des überwiegenden Einflusses des Toxins (im Vergleich zu dem der Mikroben) erklären.

Bei Tetanus fand Babes eine theilweise sich vom Axenfortsatz auf ein Segment des Zellleibes fortpflanzende Zellalteration. In vorgeschrittenen Fällen verschwinden die chromatischen Elemente im ganzen Zellleib. Auch konnte Babes die von uns beschriebene Vergrösserung und Abbröckelung der Nissl'schen Zellkörperchen sowie die Quellung der Kernkörperchen constatiren.

Was die Einwirkung des Typhus- und Diphtheriegiftes betrifft, so fand Babes bei längerer Dauer der Krankheit Veränderungen an den grossen Zellen des medianen Antheils der grauen Rückenmarkssubstanz: Chromatinschwund, Vacuolen im Zellkörper und Kern- und Kernkörperchenschwund neben Gefässerweiterung und mässiger Vermehrung von Rundzellen.

Babes meint, dass in der Regel das Eindringen der Mikroben in die Nervenzelle keine grössere Gefahr für die letztere bedeutet; der Tod der Zelle sei hauptsächlich den von den Mikroben secernirten Toxinen zuzuschreiben. „Die Veränderungen der Nervenzellen variiren je nach der Art der Mikroben und dem Grade ihrer Virulenz und je nach der Resistenzfähigkeit der Zelle, so dass man nicht eine einheitliche und charakteristische Zellläsion annehmen kann, sondern eine ganze Reihe von cellulären, pericellulären, vasculären und Neurogliaveränderungen für die verschiedenartigen Virus, für ihre Fern- und Spätwirkungen.“ Das Ergriffensein verschiedener Rückenmarksabschnitte hängt von der Art des Virus und seines Eindringens in das Organ ab (durch die Blutgefässe der grauen Substanz, durch den Centralcanal, pericellulären Raum u. s. w.).

IV. Veränderungen nach verschiedenartigen anderen Einwirkungen.

Veränderungen der Nervenzellen bei experimenteller Urämie.

Acquisto und Pusateri experimentirten an Hunden, bei welchen durch Unterbindung der Ureteren acute Urämie erzeugt wurde. Histologische Untersuchungen wurden an 2 Hunden ge-

macht, die 68 und 96 Stunden nach dem Eingriff gelebt haben (Golgi'sche und Nissl'sche Methode). In der Hirnrinde konnte man in Golgi'schen Präparaten eine sog. varicöse Atrophie der Dendriten an einer Anzahl von Zellen constatiren. Die kleinen Pyramidenzellen verändern ihre Form und werden rundlich. Die nach der Nissl'schen Methode behandelten Schnitte zeigten deutliche Veränderungen an sämmtlichen Zellen der Hirnrinde, man fand nämlich überall den Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen. Dieser Zerfall ist zunächst hauptsächlich in centralen Partien der Zelle zu sehen, während die Peripherie noch normale Zellkörperchen zeigt; in anderen Zellen ist auch die Peripherie mitergriffen. In noch weiter vorgeschrittenem Stadium wird der Kern intensiv mitgefärbt und sieht homogen aus. In manchen Fällen erscheint die sonst hellblau aussehende Substanz himmelblau. In den Zellen des Rückenmarks konnte man denselben Process constatiren; in den Vorderhornzellen war der letztere an der Peripherie stärker entwickelt als im Centrum. Die beiden Autoren beziehen die Alteration der Zelle auf die toxischen Stoffe, die in Folge der Abbindung der Ureteren im Organismus zurückgehalten worden sind, und meinen, dass diese Alterationen der Zellstruktur das pathologisch-anatomische Substrat der urämischen Symptome, d. h. der paralytischen und convulsiven Erscheinungen cerebralen und spinalen Ursprungs sein können.

Sacerdotti und Ottolenghi exstirpirten bei Hunden und Kaninchen die beiden Nieren und untersuchten mit der Golgi'schen und Nissl'schen Methode die Grosshirn- und Kleinhirnrinde und das Ammonshorn. Es wurden Varicositäten an den Dendriten der Zellen der Grosshirnrinde, der Molecularschicht des Kleinhirns und des Ammonshorns constatirt. Die Purkinje'schen Zellen blieben unverändert. Mittels der Nissl'schen Methode konnten keine Veränderungen in den Zellen wahrgenommen werden.

Die Veränderungen der Nervenzellen bei künstlicher Anämie.

Die Untersuchungen von Sarbó mittels zeitweiliger Compression der Bauchaorta führten zu folgenden Resultaten. Die Veränderungen der Vorderhornzellen des Rückenmarks $1\frac{1}{2}$ Stunden nach erfolgter einstündiger Unterbindung der Aorta bestehen darin, dass die färbbare Substanz der Zellen die scharfen Conturen verliert, indem die Nissl'schen Zellkörperchen verschwommene Ränder zeigen und die Zellen so aussehen, als ob sie mit einem Schleier

bedeckt wären. Der Kern erscheint mitunter hellblau. — 24 Stunden nach erfolgter Unterbindung sind fast alle Zellen verändert. Die Nissl'schen Zellkörperchen sind in feinste Körner zerfallen und zwar im Zellleib ebenso wie in den Dendriten. Die letzteren befinden sich im Stadium des Abbröckelns. Im Zellkörper entstehen ferner Vacuolen. Am interessantesten sind die Kernveränderungen. Der Kern ist homogen blau, das dunkle Kernkörperchen tritt scharf hervor, die Ränder des Kerns verlieren sich in dem mattblauen Zellleib. Im weiteren Stadium erscheint der Kern dunkelblau tingirt, ist kleiner und tritt scharf aus der helleren Umgebung des Zellleibs hervor. Diese Veränderung des Kerns wird von Sarbó als acute Homogenisirung mit Atrophie bezeichnet. In noch weiterem Stadium verschwindet das Kernkörperchen und der Kern wird eckig, kantig und verschmälert sich immer mehr. Nicht in jeder Zelle sind die Veränderungen des Zellleibs denen des Kerns adaequat, denn es sind Zellen anzutreffen, bei denen partiell noch normale Struktur nachzuweisen ist. 3 Tage nach Unterbindung der Bauchaorta findet man, dass die meisten Zellen schon verschwunden sind und nur am Rande der Vorderhörner trifft man noch vereinzelte hochgradig veränderte Zellen, deren Kerne aber nicht die homogene Atrophie zeigen, sondern gross, blasig und scharf conturirt erscheinen. Nach 9 Tagen findet man an Stelle der Vorderhörner (in entsprechender Rückenmarkshöhe) ein Gewebe, welches aus epitheloiden Zellen, Wucherungszellen und Gliazellen besteht; neue Gefässe wachsen aus der Umgebung hinein. Die Nervenzellen sind mit Ausnahme weniger verschwunden.

In ähnlichen Versuchen fand Marinesco, dass der Process der Chromatolyse in einer Anzahl von Zellen an der Peripherie beginnt und nach dem Centrum fortschreitet. Die Protoplasmafortsätze verlieren ihre Nissl'schen Zellkörperchen, sind angeschwollen und blau. Oft findet man Oedem der Zelle, wodurch die letztere etwas angeschwollen erscheint. In anderen Zellen sieht man in diesem Stadium ein ganz anderes Bild, man findet nämlich, dass die Nissl'schen Zellkörperchen näher an einander gerückt sind und statt des Streifens ein Netz mit einander bilden. Die Zwischensubstanz ist leicht mitgefärbt. In mehr vorgeschrittenem Stadium findet man Desintegration der achromatischen Substanz. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Ballet und Dutil.

Juliusburger hat bei Kaninchen die Bauchaorta durch eine

Pelotte comprimirt und das Thier nach 15—60 Minuten andauerndem Eingriff getödtet. Der Alterationsvorgang in der Zelle bestand im Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen in feine Körnchen, wobei der Process zumeist in der Nähe des Kerns beginnt und von hier concentrisch nach aussen schreiten kann. Man findet aber auch Zellen, wo dieser Process nicht concentrisch, sondern in einem mehr oder weniger breiten Sector zur Zellperipherie fortschreiten kann.

Veränderungen der Nervenzellen nach künstlicher Embolie.

Monti fand bei experimentell erzeugten Embolien im Gehirn (Golgi'sche Methode), dass das Erste, was dabei erkrankt, die Dendriten sind, an welchen man pathologische Varicositäten nachweisen kann. In manchen Zellen war nur derjenige Protoplasmafortsatz degenerirt, welcher zu einem thrombosirten Gefäss gewendet war. Die Protoplasmafortsätze dagegen, welche mit noch normalen Gefässen in Beziehung standen, sahen normal aus. 5 Stunden nach der Embolie waren nur diejenigen Theile der Dendriten erkrankt, die am entferntesten von der Zelle lagen, erst allmählich näherte sich die Entartung der Ganglienzelle. Der Axencylinderfortsatz blieb dabei intakt. Erst 48 Stunden nach der Embolie erscheint auch die Ganglienzelle und ihr bis dahin normaler Axencylinderfortsatz entartet.

Lamy machte intravasculäre Injectionen von Lycopodium und verursachte dadurch locale Anaemien. Die Veränderungen der Nervenzellen im Rückenmark waren denen nach Bauchaorta-Compression ähnlich. Der Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen begann an der Peripherie; ferner konnte man eine Auswanderung des Kerns nach der Peripherie und eine Abbröckelung der Protoplasmafortsätze constatiren.

Veränderungen der Nervenzellen bei Inanition.

Mit der Frage der Nervenzellenalterationen beim Hunger haben sich zuerst Coen und Monti beschäftigt. Ersterer fand dabei eine Atrophie der Nervenzellen der Hirnrinde. Monti wandte die Golgi'sche Methode an und fand die von ihm als „varicöse Atrophie" bezeichneten Veränderungen an den Dendriten und Alterationen des Zellkörpers. Der Axencylinder sollte dabei erst in späteren Stadien des Hungers degeneriren.

Die empfindliche und zu diesem Zweck geeignete Nissl'sche Methode wurde zur Lösung dieser Frage fast gleichzeitig von Schaffer, Lugaro und Chiozzi und L. Jacobsohn angewandt. Schaffer beschrieb bei „Inanition mit Wassergenuss" nur beginnende Zellalterationen (Vorderhornzellen), welche wesentlich in feinster Auflockerung der chromatischen Schollen bestanden. Die Nissl'schen Zellkörperchen bewahrten dabei ihre Form, nur die Körnchen, aus welchen sie bestehen, waren lockerer angeordnet. Nur in vereinzelten Zellen war der Process ein vorgeschrittener, indem die Zellen event. die aufgelösten Körnchen sich schwach tingirt haben. Bei „absoluter Inanition" constatirte Schaffer tiefgreifende Zellalterationen (Auflösung der chromatischen Substanz im perinucleären Theile des Zellkörpers beginnend, Vacuolisation der peripherischen Abschnitte des Zellleibes, starke Mitfärbung des Kerns).

Die Untersuchungen von L. Jacobsohn konnten dieses Ergebniss der Schaffer'schen Experimente nicht bestätigen. Die Versuche dieses Autors hatten ein doppeltes Ziel: 1) festzustellen, ob man mit der Nissl'schen Methode Zellveränderungen nachzuweisen im Stande ist bei Thieren, die lange Zeit sich im Zustande relativer Ruhe befinden, 2) da die eventuell an den motorischen Vorderhornzellen sich einstellenden Veränderungen einmal durch die Ruhe und weiter durch Hunger bedingt sein konnten, so wurden diese Zellen bei mehreren hungernden Kaninchen untersucht (absolute Inanition während 7—10 Tagen). Zum ersten Zweck (Ruhe) wurden Igel (Erinaceus europeus) benutzt, von welchen mehrere Exemplare während der Winterzeit in kaltem Raume 4—6 Wochen im Schlafzustande gehalten wurden.

Bei den hungernden Kaninchen fiel die Körpertemperatur von von 39 ° C. bis auf 35—32 ° C., sonst zeigten die Thiere keine klinischen Erscheinungen. Die Thiere wurden bald vor dem Tode getödtet. Eine genaue Durchsicht der gewonnenen Präparate zeigte, dass *ein Unterschied zwischen dem Aussehen der motorischen Vorderhornzellen der Hungerthiere und der normalen Vergleichsthiere nicht bestand.* Ebenso konnte Jacobsohn an den motorischen Vorderhornzellen der schlafenden Igel keine Veränderungen constatiren.

Auf Grund dieser Versuche kommt Jacobsohn zu dem Schluss, dass 1) entweder die Nervenzelle selbst bei Inanition noch so viel Nahrungsstoffe erhält, dass ihre Struktur dabei intakt bleibt, 2) die Veränderungen vorhanden, aber so feiner Natur sind, dass

auch die Nissl'sche Färbung sie nicht deutlich zur Anschauung bringen kann.

Mit diesen Versuchsergebnissen Jacobsohn's stimmen in Bezug auf die motorischen Vorderhornzellen die von Lugaro und Chiozzi gewonnenen Resultate überein. Die beiden italienischen Autoren untersuchten unter Anwendung der Nissl'schen Methode 4 hungernde Hunde (31—60 Tage) und 2 Kaninchen (12—13 Tage). Die motorischen Vorderhornzellen waren dabei intact gefunden (nur bei dem Hunde, welcher spontan nach 62 Tagen gestorben ist, waren diese Zellen undeutlich conturirt). Dagegen zeigten die Strangzellen des Rückenmarks bei den Hunden, die 62—66 Tage gehungert hatten, eine diffuse und matte Verfärbung resp. oft eine diffuse Chromatolyse mit Runzelung und diffuser Verfärbung des Kerns.

Dagegen zeigten die Spinalganglienzellen bei Hunden, die 42, 62 und 66 Tage gehungert hatten, eine deutliche peripherische Chromatolyse (Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen) mit intacter Zwischen- resp. Grundsubstanz (Delafield'sches Haematoxylin). Bei einem Kaninchen konnte man in zahlreichen Zellen blasse Tinction und Pulverisirung der geformten Substanz (hier und da Vacuolen an der Peripherie des Zellleibes) constatiren, bei dem zweiten Kaninchen waren diese Zellalterationen wenig entwickelt. In der Kleinhirnrinde zeigten die Purkinje'schen Zellen einen gewissen Grad von Schwellung, besonders in den tiefer liegenden Abschnitten, welche keine Nissl'schen Zellkörperchen mehr enthielten (wie bei Bleivergiftung). In der Hirnrinde fand man bei den länger hungernden Thieren Schwellung und Chromatolyse, besonders in den kleinen und mittelgrossen Zellen, ferner Runzelung und Verfärbung des Kerns, zum Theil auch Abblassung und mehr diffuse Tinction. Auf Grund dieser Versuche kommen Lugaro und Chiozzi zu dem Schluss, dass die Nervenzellen bei Inanition lange Zeit erhalten bleiben können und event. nur leichte, reparable Alterationen aufweisen. In den späteren Stadien (vor dem Tode) finden stärkere Alterationen statt.

Veränderungen der Nervenzellen bei Einwirkung von hohen und niedrigen Temperaturen.

Es wurde versucht, mittelst des durch Mosetig-Moorhof bekannt gewordenen Teuerin Temperatur-Erhöhung hervorzurufen. Es gelang nur bei einem Versuch, eine solche von 1,5 ° C. zu erzielen, und zwar bei Einspritzung von 5,4 gr in 18 einzelnen Injectionen während eines Zeitraumes von 9½ Stunden. Da wir bei den übrigen Versuchen, selbst bei Injectionen von 3 gr auf einmal, keine Temperatur-Erhöhungen bekamen, haben wir von dieser Methode Abstand genommen und gingen zur direkten Erhitzung der Thiere über.

Wärmekasten-Versuche.

Die Temperatur des Thermostaten wurde in den meisten Versuchen auf 45 ° C. erhalten.

1. (No. 14.) Temperatur des Kaninchens vor dem Einbringen in den Thermostat: 38,5 ° C.

½	Std. nach dem Einbringen in den Thermostaten Temp.	40,0 ° C.
1	- - - - - - - -	41,5 ° C.
1½	- - - - - - - -	43,5 ° C.
2	- - - - - - - -	44,5 ° C.
2¼	- - - - - - - -	44,7 ° C.

Das Thier war ganz apathisch und schlaff und wurde in diesem Zustande guillotinirt.

Befund: Die Vorderhornzellen sind total verändert Es ist in keiner Zelle auch nur eine Spur der normalen Anordnung und des normalen Aussehens der Nissl'schen Zellkörperchen zu sehen. Schon bei mittelstarker Vergrösserung erkennt man, dass die Zellen von vergrössertem Volum sind und mattblau und homogen und zugleich opak aussehen. Bei Immersion erscheint der Zellleib auf den ersten Blick homogen; man sieht kein einziges grösseres scharf conturirtes Nissl'sches Zellkörperchen. Durch den homogenen mattblauen Grund schimmert eine feine Körnelung, beziehungsweise ein undeutliches Fadennetz hindurch; hier und da sieht man dunkle fleckige Gebilde, welche wahrscheinlich Reste von Nissl'schen Zellkörperchen sind. Der Zellleib ist blasser als in der Norm, und manche Zellen sehen ganz blass himmelblau aus. Dabei ist meist die Randzone des Zellleibes, von welcher die Fortsätze abgehen, heller als der übrige

Theil des Zellleibes. Der Kern ist entweder nicht wahrnehmbar oder homogen blau gefärbt, mit feinster Körnung versehen, und hebt sich nicht ganz scharf von der Umgebung ab; er ist dabei meistens heller als der Zellleib, — wie es der Norm entspricht. Das Kernkörperchen zeigt meistens etwas unregelmässige und gezackte Conturen; ist dunkel gefärbt. Die Dendriten sind matt blass-blau und geschwollen, hier und da leicht varikös. Sie sind als Schatten auf weitere Strecken zu verfolgen als in der Norm. Man erkennt an ihnen nicht die normalen Spindeln, sondern eine undeutliche feine Körnelung. Nur hier und da sieht man in einem Dendriten einen blauen kurzen Strich als Rest einer Spindel. Der Axencylinderfortsatz zeigt eine feine Körnung. (Vergl. Tafel IV und V, Fig. 2 u. 3.)

Dieselben Veränderungen sieht man auch an den übrigen Zellen des Rückenmarks und in den motorischen Kernen der Medulla oblongata und der Brücke (V—XII).

Die Zellen dieser Kerne erscheinen jedoch etwas besser als die des Rückenmarks.

2. (No. 16.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 39,3 ° C.
10 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 40,7 ° C.
15 - - - - - - - = 41,3 ° C.

Das Thier bot keine Erscheinungen, wurde guillotinirt.

Befund: Keine merkliche Alteration.

3. (No. 17.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 39,2 ° C.
10 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 39,6 ° C.
20 - - - - - - - = 40,0 ° C.
30 - - - - - - - = 41,5 ° C.

Befund: Keine merkliche Alteration.

4. No. 18.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,8 ° C.
10 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 39,4 ° C.
20 - - - - - - - = 40,0 ° C.
30 - - - - - - - = 41,5 ° C.
40 - - - - - - - = 42,0 ° C.
50 - - - - - - - = 42,4 ° C.
60 - - - - - - - = 42,6 ° C.

Befund: Die Zellen der medialen vorderen Gruppe etwas hell, sonst nichts abnormes.

5. (No. 19.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,2 ° C.
Der Thermostat wurde in diesem Versuch auf 44 ° C. gestellt.

15 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 39,5 ° C.
30 - - - - - - - = 40,6 ° C.
45 - - - - - - - = 41,3 ° C.
60 - - - - - - - = 42,5 ° C.

Befund: Keine Alteration.

6. (No. 20.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,0 ° C.
15 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 39,5 ° C.
35 - - - - - - - = 42,0 ° C.
40 - - - - - - - = 42,8 ° C.
50 - - - - - - - = 43,3 ° C.
65 - - - - - - - = 43,2 ° C.
70 - - - - - - - = 43,3 ° C.

Das Thier bekommt Krämpfe, Dyspnoe, Aufschreien, stirbt.

Befund: Genau derselbe wie bei Versuch 1.

7. (No. 21.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,5 ° C.
10 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 39,7 ° C.
25 - - - - - - - = 42,0 ° C.
40 - - - - - - - = 42,9 ° C.
55 - - - - - - - = 43,6 ° C.
60 - - - - - - - = 44,3 ° C.
75 - - - - - - - = 44,4 ° C.
80 - - - - - - - = 44,0 ° C.

Das Thier ist vollständig erschlafft, zeigt röchelndes Athmen, wird guillotinirt.

Befund: Die Veränderungen sind im Wesentlichen dieselben, wie im vorigen Versuch. Der Unterschied besteht nur darin, dass in Versuch 7: a) die Zellen blasser, grösser und monstruöser aussehen und b) die Unregelmässigkeit der Conturen des Kernkörperchens noch stärker hervortrat.

8. (No. 34.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,9 ° C. Thermostat auf 42 ° C. gestellt.

45 Min. nach dem Einbringen in den Thermostat = 41,7 ° C.
1 St. 15 - - - - - - - = 42,0 ° C.
1 - 30 - - - - - - - = 41,9 ° C.
2 - — - - - - - - - = 42,0 ° C.
2 - 15 - - - - - - - = 42,0 ° C.
2 - 30 - - - - - - - = 41,8 ° C.
3 - — - - - - - - - = 41,8 ° C.
3 - 30 - - - - - - - = 41,7 ° C.

Das Thier wird guillotinirt.

Befund: Fast in allen Zellen gut erhaltene Nissl'sche Zell-

körperchen. In einer grossen Anzahl von Zellen erkennt man hellere Färbung, verwaschenen Zustand und Zerfall der Zellkörperchen, besonders an der Peripherie der Zelle. In den Dendriten sind die Spindeln ebenfalls z. Th. verwaschen und zu Grunde gegangen.

Resumé: Wir fanden eine merkliche Veränderung der Nervenzellen, sobald die Temperatur des Thieres über 43 ⁰ C. gesteigert wurde. Liess man die Temperaturerhöhung längere Zeit hindurch (ca. 3 Stunden) in der Höhe von 41,7 ⁰ bis 42,0 ⁰ C. andauern, so waren bereits die ersten Anzeichen von Alteration, namentlich an der Peripherie einzelner Zellen, zu sehen.

9. (No. 25.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,7 ⁰ C.

Das Thier wird guillotinirt. Das Cervicalmark wird sofort herausgenommen; 4 Minuten nach der Decapitation wurden

a) das Cervicalmark
b) der Rumpf

in den Thermostaten bei 45 ⁰ C. gebracht. Die Temperatur des Rumpfes wird wie stets per anum gemessen.

15 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat	= 38,9 ⁰ C.
25 - - - - - - -	= 40,6 ⁰ C.
35 - - - - - - -	= 42,0 ⁰ C.
45 - - - - - - -	= 42,5 ⁰ C.
55 - - - - - - -	= 44,6 ⁰ C.

Nach Verlauf von einer Stunde wird das Lumbosacralmark herausgenommen und ebenso wie das Cervicalmark in 96proc Alkohol gebracht.

Befund: Vollständig normale Zellen sowohl im Lumbosacral- wie im Cervicalmark.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass die Alteration der Zellen ein vitaler Process ist.

10. (No. 24.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,4 ⁰ C.

30 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat	= 39,5 ⁰ C.
60 - - - - - - -	= 41,0 ⁰ C.
75 - - - - - - -	= 42,5 ⁰ C.
90 - - - - - - -	= 42,9 ⁰ C.
95 - - - - - - -	= 43,2 ⁰ C.

Schnelle Athmung, Thier erschöpft. Das Thier wird herausgenommen und erholt sich allmählich. Es wird nach 25½ Stunden guillotinirt.

Befund: Bei mittlerer Vergrösserung erkennt man in vielen Zellen die Anordnung der Nissl'schen Zellkörperchen. Bei Im-

mersion sehen nur wenig Zellen normal aus; die Mehrzahl zeigt, dass der grösste Theil der Zellkörperchen noch durch einander geworfen ist, so dass die Struktur des Zellleibes noch nicht die normale Anordnung der Zellkörperchen aufweist. Die letzteren zeigen sehr verschiedene Grössen und zwar so, dass grosse und kleine Körnchen eng mit einander vermischt sind. Kern und Kernkörperchen normal. Die Dendriten zeigen meist gute, aber blass aussehende und zuweilen unregelmässig gestaltete, auch unscharf conturirte Spindeln.

Resumé: Es sind also die Nissl'schen Körperchen wieder restituirt und angeordnet, aber noch nicht gänzlich.

11. (No. 28.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,4 ° C.
30 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 41,0 ° C.
40 - - - - - - - = 42,1 ° C.
50 - - - - - - - = 43,2 ° C.

Das Thier wird herausgenommen und nach 2 Stunden 50 Minuten getödtet.

Befund: Deutliche Alterationen der Zellen in dem früher beschriebenen Sinne, jedoch nicht in derjenigen Intensität, wie bei Versuch 1 und 6. Man sieht Vergrösserung des Zellleibes und der Dendriten; die Zelle ist opak, diffus blau mit Körnchen und Fadennetz; durch den blauen Grund schimmern die früher beschriebenen unscharf conturirten dunklen Gebilde (Nissl'sche Zellkörperchen) in grösserer Zahl durch als es bei Versuch 1 und 6 der Fall war.

Die Dendriten zeigen keine Spindeln, aber in manchen sieht man eine grössere Zahl von blauen Strichen als in Versuch 1.

12. (No. 27.) Temp. des Thieres*) vor dem Versuch: 38,4 ° C.
10 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 40,0 ° C.
20 - - - - - - - = 42,5 ° C.
25 - - - - - - - = 43,3 ° C.

Das Thier wird herausgenommen und 5½ Stunde später guillotinirt.

Befund: Es ist schon eine grössere Menge von Nissl'schen Zellkörperchen wieder zu sehen. Im Uebrigen bestehen noch die charakteristischen Alterationen.

13. (No. 26.) Temp. des Thieres vor dem Versuch: 38,5 ° C.

---

*) Empfindliches Thier. Section ergab Peri- und Myocarditis.

30 Minuten nach dem Einbringen in den Thermostat = 39,9 ° C.
45 - - - - - - - = 42,0 ° C.
50 - - - - - - - = 43,1 ° C.
60 - - - - - - - = 43,4 ° C.

Das Thier wird herausgenommen und nach $8^1/_2$ Stunden guillotinirt.

Befund: Die Zellen sind nicht mehr so blass wie in den vorigen Versuchen; die Nissl'schen Zellkörperchen sind in grosser Zahl vorhanden, erfüllen fast die ganze Zelle, sind aber unscharf conturirt, und nur in einzelnen Zellen erkennt man die typische Anordnung. Die Zwischensubstanz ist stark mitgefärbt und enthält eine feine Körnelung. Die meisten Dendriten enthalten gute Spindeln; vielfach sind dieselben blass und etwas verwaschen (s. Taf. V, Fig. 4).

14. (No. 29.) Das Kaninchen zeigt vor dem Versuch Temp.: 38,6 °.
15 Min. nach dem Einbringen in den Thermostat = 39,8 ° C.
30 - - - - - - - = 41,6 ° C.
45 - - - - - - - = 42,4 ° C.
60 - - - - - - - = 41,2 ° C.
1 St. 5 - - - - - - - = 43,5 ° C.

Nach 68 Stunden wird das Thier guillotinirt.

Befund: Die Zellen zeigen keine Abweichung von der Norm.

Resumé: Es wurden überlebende Thiere untersucht:

2	St.	50	Min. nach der Erhitzung	(11)
5	-	30	- - - -	(12)
8	-	30	- - - -	(13)
25	-	30	- - - -	(10)
68	-	—	- - - -	(14).

Die Untersuchung der Zellen ergab eine stufenmässig aufsteigende Scala von Alterationen, der Art, dass die von dem ersten Thier stammenden Zellen am schlechtesten, die von dem letzten Thier stammenden sich normal verhielten. Anscheinend war schon bei dem ersten Thier (2 St. 50 Min. nach dem Erhitzen) eine gewisse Restitution vorhanden. Eine vollkommene Restitution wurde nach $25^1/_2$ St. noch nicht erreicht, wohl aber nach 68 Stunden.

Wir sind somit durch die Nissl'sche Methode in die Lage gesetzt, Strukturveränderungen der Nervenzellen weit hinaus über das Maass dessen, was bisher als möglich erschien, nachzuweisen. Namentlich ist die Erkenntniss, dass die Nervenzellen die Fähigkeit haben, sich in so grossem Umfange zu verändern und wieder

zurückzubilden, überraschend. Freilich lässt dies zugleich darauf schliessen, dass die *Nissl*'schen Zellkörperchen keine lebenswichtige Bedeutung für die Nervenzelle haben. Auch die Bedeutung der *Nissl*'schen Zellkörperchen für die Funktion der Zelle erscheint in zweifelhaftem Lichte; denn man muss sagen, dass die beobachteten Alterationen der Zellen *nicht immer und nicht ohne Weiteres* als Ausdruck und Substrat der hervorgetretenen Funktionsstörungen anzusehen sind. Das mit Malonnitril vergiftete Thier erholt sich nach der entgiftenden Injektion in wenig Minuten, während die Zellveränderungen sich erst allmählich zurückbilden. Das Thier war also im Stande, mit seinen stark veränderten motorischen Zellen alle kinetischen Funktionen auszuführen. Aehnlich bei dem erhitzten Thier.

Die durch die Intoxication gesetzte Funktionsstörung einerseits und die durch dieselbe hervorgerufene Zellveränderung andererseits sind also bis zu einem gewissen Grade von einander unabhängige Erscheinungen. Wir müssen nach wie vor als Ursache der Funktionsstörung feinere, atomistisch-chemische Alterationen annehmen, gegenüber welchen die von uns wahrgenommenen Struktur-Veränderungen viel zu grob sind, um mit ihnen in Correlation gesetzt zu werden.

Wir denken uns die Sache folgendermaassen: Die auf die Nervenzelle einstürmende Schädlichkeit setzt eine Funktions-, und bei genügender Stärke gleichzeitig eine Nutritionstörung. Die Funktionsstörung vermag sich schnell auszugleichen, während die Nutritionsstörung nur sehr allmählich abklingt. Beide Erscheinungsreihen entwickeln sich somit von einem Punkte aus, von einer Gleichgewichtsstörung des Zellenlebens, verlaufen aber weiterhin mit einer gewissen Unabhängigkeit von einander. Wie weit diese Unabhängigkeit reicht, werden vielleicht weitere Forschungen aufzuklären im Stande sein.

Diese Erwägung enthält eine beherzigenswerthe Lehre, nämlich, dass wir auch bei dem eventuellen Befunde solcher Zellalterationen in klinisch-pathologischen Fällen Vorsicht üben müssen und nicht den Fehlschluss ziehen dürfen, dass die etwa vorgefundenen Strukturveränderungen ohne Weiteres und stets als Ursache mit den klinischen Symptomen in Beziehungen zu setzen sind.

Andererseits aber ist es von Wichtigkeit hervorzuheben, dass wir im Stande sind, an einer und derselben Zellenspecies (motorischen Nervenzellen) *differente Alterationen* nachzuweisen, welche *in ihrer Eigenart durch das Specifische der*

einwirkenden Schädigung bestimmt sind. Von diesem Gesichtspunkte aus eröffnet sich vielleicht doch eine Perspective auf die Relationen zwischen Funktionsstörung und Strukturveränderung.

Temperatur-Erniedrigung hat bemerkenswerther Weise keinen Einfluss auf die Nervenzellen. Wir haben sogar bei erfrorenen Kaninchen in den Vorderhornzellen keine merkliche Alteration gefunden.

Um zu entscheiden, ob auch anderweitig künstlich herbeigeführte Temperaturerhöhungen zu denselben Zellalterationen führen, wurde von Moxter auf unsere Anregung folgender Versuch unternommen:

Bei neun Kaninchen wurde nach der von Aronsohn und Sachs angegebenen Methode (Pflüger's Archiv 37, 1885) nach Trepanation der Wärmestich ausgeführt. Die Thiere wurden zur Trepanation mit Aether narkotisirt; bei Wiederholung des Wärmestichs an dem schon trepanirten Thier wurde keine Narkose mehr angewandt. Unmittelbar nach der Narkose sank die Temperatur regelmässig um 1—$1^1/_2$ Grad, um dann nach 3—4 Stunden wieder die Norm und mehr zu zeigen.

Versuchsergebnisse.

1. Versuchsthier.

1) 2 Stunden nach dem Wärmestich . . . . . . 40,8 °
In den folgenden 37 Stunden:
höchste Temperatur . . . . 41,0 °
niedrigste Temperatur . . . . 40,2 °
Danach fieberfrei.

2) Um womöglich eine noch höhere Temperatur zu erzielen, wird der Wärmestich 60 Stunden nach der Entfieberung wiederholt:
$1^3/_4$ Stunden nach demselben . . . . . . 41,3 °
Während der folgenden $22^3/_4$ Stunden:
höchste Temperatur . . . . 41,5 °
niedrigste Temperatur . . . . 40,5 °

Am Ende des Versuchs ist das Thier schwach und abgemagert. Zwei Stunden nach dem spontan erfolgten Tode wird das Rückenmark herausgenommen und nach Nissl's Vorschriften behandelt.

Befund: Bei schwacher Vergrösserung (Seitz, Obj. 3 Ocul. 1) sieht man in den Vorderhörnern der Cervicalanschwellung neben

scharf conturirten, dunkel gefärbten Zellen auch blasse mit verschwommenen Rändern und undeutlich hervortretenden Dendriten.

Mit Immersion sieht man theils Zellen, in denen die Nissl-schen Zellkörperchen unverändert sind, theils solche, deren Leib mit feinsten Körnchen mehr oder weniger dicht angefüllt ist, so dass solche Zellen bald dunkel-, bald hellblau, bald ganz licht, kaum hervortretend erscheinen. Bisweilen ragen an den Abgangsstellen der Dendriten helle Einbuchtungen in die Körnchenmasse hinein. Die Dendriten zeigen zum Theil keine Spindeln, sondern nur zarten, feinkörnigen Inhalt und sind hier und da leicht varikös. In anderen Zellen bildet die Körnchenmasse Gruppen, deren Gestalt an die der Nissl'schen Zellkörperchen erinnert.

Das Kernkörperchen ist manchmal eckig conturirt.

Nur sehr selten ist der Kern undeutlich.

Bei den übrigen 8 Thieren gelang es nicht, hohe Temperaturen von genügender Dauer zu erzeugen, so dass Verf. zu folgenden Schlusssätzen kommt:

1) Veränderungen der Vorderhornganglienzellen wurden nur gefunden bei $22^1/_2$stündiger Einwirkung von Temperaturen zwischen 40,5 ° bis 41,5 °.

2) Bei mehrtägigem Bestehen intermittirender Temperaturen (zwischen 38,0 ° und 41,3 °) fanden sich keine Veränderungen.

3) Bei 23stündigem Bestehen von Temperaturen zwischen 39,2 ° und 40,7 ° fanden sich keine Veränderungen, auch nicht bei mehrmaliger Wiederkehr dieser Temperatureinwirkungen.

Die von Moxter gefundenen Veränderungen der Ganglienzellen gleichen den von uns (in No. 7, Jahrg. 1897 der „Fortschr. d. Med.") beschriebenen. Die hier vorliegenden Untersuchungen fügen zu jenen als Ergebniss die Thatsache hinzu, dass beim Kaninchen auch noch niedrigere Temperaturen, als sie von uns angewandt wurden, eine fast bis zum Endstadium fortgeschrittene Chromatolyse erzeugen können, wenn sie genügend lange einwirken.

Aus diesen Untersuchungen war nun mit Sicherheit der Schluss zu entnehmen, dass es thatsächlich lediglich die erhöhte Körpertemperatur ist, welche die besprochene Veränderung der Ganglienzellen herbeiführt.

Wir waren nunmehr bestrebt, die naheliegende Frage zu untersuchen, ob bei fiebernden Menschen eben dieselbe Zellalteration nachzuweisen ist. Wir hatten Gelegenheit, dieses in der That zu beobachten und zwar in einem Falle, welchen wir

nach einer anderen Richtung hin untersuchten, nämlich bei menschlichem Tetanus. Der Fall ist folgender:

Guschmann, Hans. 9 Jahre. Schüler.
Rec. 21. 6. 97. † 25. 6. 97.

Erkrankung vor 2 Tagen mit Kreuzschmerzen und Schluckbeschwerden.

Blühender gut genährter Knabe. Steifigkeit der Unterkiefer-, Nacken- und Rücken-Musculatur. Risus sardonicus.

Mund kann nur ½ cm weit geöffnet werden. Kein Eiweiss.

Puls 108. Temp. 37,2. Alle 10—15 Min. ein tetanischer Anfall.

22. 6. Morph. Chloral. Die tonische Starre bleibt bestehen. Tägl. 4—5 Krampfanfälle. Temp. 37,5. Puls 92.
- 37,0. - 108.
Am l. Fuss wird eine kleine Risswunde gefunden, aus der ein kleiner Dorn entfernt wird.

23. 6. Tägl. mehrere Anfälle. Temp. 37,2. P. 120.
- 37,4. - 128.
Aus dem Splitter sind Tet.-Bacillen gezüchtet. Maus tetanisch, nachdem ihr der Splitter unter die Haut gebracht war.

24. 6. Gegen Mittag Temp. 38,0, Abends 38,4.
Puls 120, 128.
Tags über 6 Krampfanfälle.

25. 6. Morgens Temp. 37,9.
Abends - 39,9. Puls klein und frequent. Respir.-Beschwerden. Cyanose. Tod in der Nacht.

26. 6. Section: Stauung in den Lungen; Oedem und mehrere kleine Blutungen im Peri- und Endocard. Sonst nichts.

Das 12 Stunden nach dem Tode entnommene Rückenmark wurde nach der Nissl'schen Methode untersucht, um etwaige der Tetanusvergiftung eigenthümliche Zellveränderungen zu constatiren. Zu unserer Ueberraschung fanden wir dieselben Zellen, wie wir sie bereits von unseren erwärmten Kaninchen her kannten.

Sämmtliche Vorderhornzellen erscheinen vergrössert und aufgehellt, die Protoplasmafortsätze sind verbreitert und auf ungewöhnlich grosse Strecken zu sehen. Zelle wie Protoplasmafortsätze erscheinen matthimmelblau und bei schwächerer Vergrösserung homogen gefärbt. Wendet man dagegen Immersion an, so sieht man, dass die Färbung doch keine ganz gleichmässige ist, vielmehr einzelne Gebiete der Zelle, und zwar besonders diejenigen, welche den abgehenden Protoplasmafortsätzen anliegen,

heller erscheinen als die übrige Zelle. Die Nissl'schen Zellkörperchen sind verschwunden und haben auch keine Spur ihrer Anordnung hinterlassen. Auf dem matthimmelblauen Grunde sieht man einzelne grössere und kleinere, vorwiegend rundliche, unscharf conturirte, stärker gefärbte Gebilde, welche offenbar Reste der zerfallenen Nissl'schen Zellkörperchen darstellen. Ausserdem sieht man durch die Zelle verstreut feinere pulverähnliche dunklere Körnchen liegen. Auf diese Weise erhält die Zelle ein fein-fleckig getüpfeltes Aussehen. Manche Zellen — offenbar solche, welche einen noch weiter vorgeschrittenen Grad der Veränderung repräsentiren — zeigen nichts von diesen dunkler gefärbten Resten chromatophiler Substanz, sehen vielmehr fast homogen und dabei sehr hell und geradezu schattenhaft aus. Durchweg erscheinen die Protoplasmafortsätze heller als der Zellkörper und zeigen keine Spur von Nissl'schen Zellkörperchen — auch in grösserer Entfernung von der Zelle treten solche nicht auf. Der Kern zeigt überall, wie es ja auch in der Norm sich findet, eine hellere Beschaffenheit als der Zellkörper, ist homogen bläulich mitgefärbt und auffallend unscharf gegen den Zellkörper abgegrenzt. Nirgends sieht man eine Wandstellung des Kerns, wie es z. B. bei Amputation der Fall ist. Das Kernkörperchen ist in allen Zellen stark tingirt, nirgends vergrössert, in manchen Zellen eher verkleinert, hier und da eckig. Sogar in den sehr hellen und schattenhaft aussehenden Zellen hebt sich das Kernkörperchen durch seine starke Tinction heraus.

Die beschriebenen Veränderungen findet man in allen Höhen des Rückenmarks und ebenso wie an den motorischen auch an den Hinterhornzellen und in den Zellen der Mittelzone und der Clarke'schen Säulen. Bemerkenswerth ist, dass man nirgends sogenannte chromatophile Zellen sieht.

Es ist nach diesem Befund kein Zweifel, dass die Alteration der Zellen vollkommen derjenigen gleicht, welche bei Kaninchen durch künstliche Steigerung der Blutwärme von uns hervorgerufen worden war. Die Erklärung muss darin gesucht werden, dass Patient am letzten Krankheitstage bis zu einer Höhe von 39,9° gefiebert hatte.

Es liegt hier nahe, die Frage aufzuwerfen, ob die Zellen die beim Kaninchen für Tetanus gefundenen Veränderungen überhaupt nicht dargeboten hatten, oder ob dieselben durch die Wirkung der erhöhten Temperatur verdeckt worden sind. Ganz sicher wird man sich hierüber nicht aussprechen können, nur das eine

ist zu betonen, dass die hier vorgefundenen Veränderungen nichts mit Tetanus zu thun haben — ein Beweis, wie vorsichtig man mit der Deutung von pathologischen Befunden auf diesem Gebiete sein muss. Wenn wir nicht durch unsere Kaninchenversuche belehrt worden wären, so wären wir gewiss in Versuchung gerathen, den Befund im Falle Guschmann als „Zellveränderung bei Tetanus" zu deuten.

Ein weiterer Beweis dafür, dass auch bei Menschen durch das Fieber Alterationen der Nervenzellen gesetzt werden und zwar in der oben beschriebenen Art, wurde bei einem Fall von Scharlach, welcher von F. Brasch im Moabiter Krankenhause untersucht worden ist, erbracht.

Elise G., vier Jahre alt, früher stets gesund, erkrankte am 2. 1. 98 mit Hitze, Kopf- und Halsschmerzen und Erbrechen, am 3. 1. trat ein rother Hautausschlag auf, am 4. 1. Nachmittags wurde das Kind in das Städtische Krankenhaus Moabit aufgenommen. Der Aufnahmebefund war:

Ziemlich gut entwickeltes Kind in mässigem Ernährungszustande.

Wangen geröthet, Gesichtsausdruck benommen. Haut zeigt Reste eines Scharlachexanthems.

Puls 200 in der Minute, klein, von geringer Spannung. Temp. 40 ° C.

Athmung 30 in der Minute.

Aus der Nase serös-eitriger Ausfluss.

Zunge trocken, mit deutlich geschwollenen papillae fungiformes.

Rachenorgane geschwollen und gerötet. Auf beiden Mandeln schmierig grauweisse Beläge.

Herz und Lungen ohne krankhaften Befund.

Urin wurde nicht erhalten.

Lähmungserscheinungen waren nicht vorhanden.

Da das Kind nicht schluckte, musste es mittelst Sonde durch die Nase ernährt werden. Trotz Analeptica am 5. 1. Mittags 12 h. Exitus letalis. Die Temperaturmessungen der letzten 12 Stunden ergaben: 40,9 ° C.
40,5 ° C.
40,8 ° C., d. h. annähernd 4,0 ° C. über der Norm.

Mit Erlaubniss der Eltern wurde bereits $1\frac{1}{2}$ Stunden p. m. das Rückenmark herausgenommen.

Die Untersuchung desselben in den nach Nissl angefertigten Alkohol-Methylenblaupräparaten von 15 μ Dicke ergab:

Halsmark: Bei schwacher Vergrösserung (Zeiss Obj. A, Oc. 2) erscheinen die grossen Ganglienzellen des Vorderhorns etwas vergrössert, blasser blau gefärbt als bei normalen Zellen, man vermisst das punktirte chagrinirte Aussehen des Protoplasmas, welches homogen aussieht, der Kern ist auffallend hell, ziemlich gross.

Die Fortsätze der Zellen lassen sich häufig ein grösseres Stück weit versetzen. Mit Immersion sieht man, dass keine einzige Zelle normal aussieht, in den Veränderungen sind jedoch Unterschiede bemerkbar. Die Konturen der Zellen sind im Gegensatze zu den mehr geradlinigen und eckigen normalen meist abgerundet, Bogenlinien. Die Mehrzahl der Zellen hat fast jede Andeutung von N. Z. verloren. Nur hier und da taucht aus dem blassblauen Grunde des Protoplasmas ein mehr oder minder dunkles kleines rundliches Körnchen auf, das keine regelmässige Anordnung erkennen lässt und als Rest eines N. Z. zu betrachten ist. Im Uebrigen weist die Färbung des Protoplasmas eine feine Körnung auf. Protoplasmafortsätze sind verbreitert, oft auf Strecken zu verfolgen, die der Länge der Zelle gleichkommen oder dieselbe noch übertreffen, sind stets aufgehellt und zeigen keine Andeutung von N. Z. Erst in einiger Entfernung von der Zelle zeigen sich vereinzelte blaue Strichelchen, welche der Richtung der Fortsätze folgen. Der Kern ist gross, sehr hell, fast ungefärbt, nur vereinzelt schwach blau tingirt. Das Kernkörperchen ist von annähernd normaler Grösse, intensiv blau, doch nicht ganz gleichmässig gefärbt, so dass es ein etwas chagrinirtes Aussehen hat, zuweilen eckig, excentrisch gelegen, der Peripherie des Kerns genähert.

Neben diesen am meisten veränderten Zellen finden sich andere, bei denen entweder um den Kern herum noch deutlich erkennbare, wenn auch stark verkleinerte und abgerundete, nicht mehr regelmässig gestellte N. Z. mit weiten Zwischenräumen vorhanden sind, während in der Peripherie die Homogenisirung und Aufhellung schon deutlich ist und die Protoplasmafortsätze die oben beschriebene Verbreiterung und Aufhellung zeigen, oder es sind auf einer oder auch zwei Seiten des Kernes keilförmig mit der Basis nach dem Kern zu gerichtete Häufchen stark reducirter N. Z. vorhanden, während sie in den übrigen Theilen der Zelle nicht mehr erkennbar sind.

Bisweilen bemerkte man auch in Zellen, in denen keine

deutlich abgesetzten N. Z. mehr vorhanden waren, eine vom Kern nach der Peripherie hin zunehmende Aufhellung.

Im Lendenmark sind die Veränderungen fast die gleichen wie im Halsmark, nur sind die zuletzt beschriebenen Zellen häufiger, die ganz aufgehellten seltener, die von uns bei Kaninchen beschriebenen ganz hellen Zellen wurden nur ganz vereinzelt gesehen, im Durchschnitt waren die Zellen dunkler.

Es ist nicht anzunehmen, dass diese Zellveränderung auf die Einwirkung des Scharlachgiftes zu schieben ist, da sie eben vollkommen derjenigen gleicht, welche wir bei der durch die verschiedensten Bedingungen erfolgten Temperaturerhöhung constatiren konnten.

Uebrigens ist ein analoger Befund bereits von Dejerine erhoben worden. Derselbe konnte in einem Falle von Pneumonie in den Nervenzellen des Rückenmarks eine ausgesprochene Chromatolyse constatiren. Der Kranke hatte während des Lebens weder motorische noch sensible Störungen gezeigt. Dejerine stellt die von ihm gefundenen Zellalterionen zu den von uns bei erwärmten Thieren nachgewiesenen in Parallele.

Anhang.

Ueber die cadaverösen Veränderungen der Nervenzellen.

Die cadaverösen Veränderungen der Nervenzellen wurden von Neppi, Barbacci und Campacci studirt. Neppi untersuchte ausschliesslich die Vorderhornzellen beim Hunde und zwar zu verschiedenen Zeiten nach dem Tode des Thieres. 6 Stunden nach dem Tode zeigten diese Zellen ganz normale Verhältnisse. Auch nach 24 Stunden zeigten die Zellen normale Verhältnisse in Bezug auf die Conturen der Zelle und die Anordnung der Nissl'schen Zellkörperchen. Nur einige Zellen nahmen eine himmelblaue Farbe an. Nach 48 Stunden beginnt der Zellleib eine diffuse Tinction anzunehmen, wobei die Zellkörperchen gewöhnlich noch gut erhalten bleiben. Die Kerne sind weniger scharf conturirt und nehmen eine diffuse blaue Farbe an. Das Kernkörperchen lässt seinen gewöhnlichen dunklen Ton erkennen und liegt in manchen Kernen auffällig excentrisch. Nach 72 Stunden erscheinen die Zellen wie gerunzelt und der Kern fängt an atrophisch zu werden. 96 Stunden nach dem Tode nimmt die Runzelung der Vorderhornzellen noch mehr zu, die chromatische Substanz ist sehr blass

gefärbt; die Kernconturen sind nicht mehr deutlich zu unterscheiden, und nur das Kernkörperchen ist stark tingirt.

Neppi weist auf Grund dieser Befunde darauf hin, dass die cadaveröse Chromatolyse erst ziemlich spät nach dem Tode entsteht und dass deshalb derjenige Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen, welchen man im menschlichen Nervensystem früh nach dem Tode constatirt, als pathologisch und nicht als cadaverös zu betrachten sei.

Barbacci und Campacci untersuchten die cadaverösen Veränderungen der Zellen des Rückenmarks, der motorischen Rindenregion, des Ammonshorns, des Kleinhirns, der Spinalganglien und der sympathischen Ganglien. Sie benutzten zu ihren Experimenten Kaninchen, von deren Centralnervensystem in Intervallen von je 3 Stunden Stückchen herausgenommen wurden, und zwar erstreckten sich die Untersuchungen über die Frist von 3 bis zu 24 Stunden nach dem Tode, ferner 30—48 Stunden und 72 Stunden nach dem Tode. Es wurde hierbei ausser der Nissl'schen auch die Marchi'sche und Golgi'sche Methode angewandt. Im Zellkörper fanden die beiden Autoren Anfangs eine Abblassung und unscharfe Conturirung der Nissl'schen Zellkörperchen, wobei die letzteren oft die Neigung haben, mit einander zu verschmelzen. Häufiger als die Verschmelzung tritt aber ein Zerfall der Zellkörperchen ein, so dass die chromatophile Substanz pulverartig aussehen kann. Die Autoren fanden ferner im Protoplasma kleine, runde und scharf conturirte Vacuolen, welche mit einander zu grösseren verschmolzen. Im Schlussstadium besteht der Zellkörper aus einer unregelmässig feinkörnigen (etwa käsig aussehenden) z. Th. homogenen Masse, die blass und diffus gefärbt ist. Der peripherische Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen tritt sehr selten auf. Was den Kern betrifft, so erscheint derselbe zu Beginn der Alterationen oft undeutlich conturirt. Andersmal wird der Kern voluminöser, hell, homogen und behält dabei seine scharfen Conturen, was die Autoren als Hydrops des Kerns auffassen. In einem weiteren Stadium tritt häufig Verkleinerung und unregelmässige Conturirung des Kerns ein und ziemlich häufig zeigt sich eine excentrische Kernlagerung. Im Kernkörperchen treten die cadaverösen Veränderungen später als im Zellleib und im Kern auf. Man findet sogar 72 Stunden nach dem Tode in vielen Zellen intacte Kernkörperchen. Die Alterationen dieses Gebildes bestehen darin, dass dasselbe unregelmässige Form an-

nimmt, sich verkleinert und wie geschrumpft aussieht. Weiterhin zerfällt der nucleolus in feinste Pünktchen, welche zerstreut im Kern liegen. Constant scheint das Kernkörperchen mit dem Weiterschreiten der cadaverösen Erscheinungen allmählich abzublassen. Ausserdem soll das letztere mitunter völlig verschwinden, was mit dem Schwund des Kerns und tiefer greifender Zellalteration einhergehen soll.

Kapitel V.

Pathologische Veränderungen der Nervenzellen beim Menschen.

Marinesco hat (mit P. Marie und Oettinger) bei zwei Fällen von Landry'scher Paralyse (aus infectiöser Ursache) pathologische Befunde an den Nervenzellen erhoben. Bei der ersten Beobachtung (Marinesco und Oettinger) handelte es sich um einen jungen Mann von zwanzig Jahren, welcher im Verlaufe einer gutartigen Variola unter den Symptomen der Landry'schen Lähmung erkrankte und starb. Es fand sich eine Erweichung des Dorsalmarks. Die histologische Untersuchung ergab ausgedehnte Gefässveränderungen (Infiltration der Gefässwände mit Leucocyten, welche zum Theil Diplococcen enthielten). Die Nervenzellen zeigten einen Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen. Zuweilen war derselbe über die ganze Zelle ausgebreitet; dann wies der Kern der so veränderten Zellen eine unscharfe Begrenzung auf; auch war derselbe gelegentlich an die Peripherie gedrängt. An manchen Zellen nimmt man eine Schwellung der Protoplasmafortsätze und des Axencylinders wahr; auch eine Zerreissung derselben — welche Marinesco in diesen Fällen für pathologisch hält. In einem vorgerückteren Stadium erscheint die Zelle in Stücke zerfallen (?) — eine Veränderung, welche nach Marinesco's Angabe auch von Mongour und Carrière in einem Falle von subacuter Myelitis gefunden worden ist.

Die zweite Beobachtung, mit P. Marie, betrifft einen 19jährigen Stallknecht. Hier fanden sich anatomisch eine hämorrhagische Erweichung hauptsächlich im Lendenmark, geringer im Halsmark, histologisch die bekannten Gefässveränderungen. Die Verfasser sahen ein dem Milzbrandbacillus ähnliches Bacterium. Im Erweichungsherde sind auch hier die Nervenzellen zerbröckelt. An höheren Stellen des Rückenmarks, wo der Process nicht so vor-

geschritten ist, findet sich eine Auflösung der Nissl'schen Zellkörperchen, welche in feinen Staub verwandelt sind; oder nur eine Verkleinerung derselben und Verminderung an Zahl. Zuweilen zeigt die Zellsubstanz ein mattes glasiges Aussehen. Das vorgeschrittenere Stadium lässt wieder den zertheilten und in Bruchstücke zerfallenen Zustand des Zellkörpers und der Protoplasmafortsätze erkennen. Der Kern dieser Zellen ist unscharf begrenzt; das Kernkörperchen schlecht gefärbt; zuweilen ist der Kern an die Peripherie gedrängt.

Es liegt auf der Hand, dass in beiden Fällen nicht von Nervenzellenveränderung bei Landry'scher Lähmung, sondern nur von solcher bei Myelitis gesprochen werden kann. Die fragmentirte Beschaffenheit der Zellen fassen wir als Ausdruck ihrer Erweichung auf; die Zerreissungen dürften erst bei der Erhärtung entstanden sein.

Endlich ist hier anzureihen die Untersuchung Marinesco's und Widal's bei einem Falle von asthenischer Bulbärparalyse. Die Nervenzellen, besonders in der Medulla oblongata, zeigten den Zustand der Chromatolyse in den von Marinesco unterschiedenen drei Typen der peripherischen, diffusen und perinucleären Chromatolyse. An der achromatischen Grundsubstanz und am Kern fanden sich keine Veränderungen.

Bei einem von Toby Cohn untersuchten Falle, welcher gleichfalls asthenische Bulbärparalyse betraf, konnte dieser Autor bei Anwendung der Nissl'schen Methode keine Veränderungen in den Zellen der motorischen Hirnnervenkerne nachweisen.

Bei einem von uns untersuchten Falle von **menschlichem Tetanus** konnten wir Veränderungen in den motorischen Vorderhornzellen constatiren, welche den bei experimentellem Tetanus der Kaninchen von uns aufgefundenen analog waren. Es handelte sich um einen 24jährigen Arbeiter, welcher nach einer Verletzung des Fusses durch einen Nagel tetanische Erscheinungen bekam und neun Tage nach derselben in das Krankenhaus Moabit aufgenommen wurde. Er bot die Symptome eines voll entwickelten Tetanus dar und starb am zweiten Tage der Krankenhausbehandlung. Fieberlos aufgenommen, zeigte er alsbald eine Erhöhung der Bluttemperatur, welche aber nicht über 38,5 ^{0} hinausging. Die von dem Orte, wo die Verletzung stattgefunden hatte — in der Nähe eines Pferdestalles — entnommene Erde liess bei der bakteriologischen Untersuchung einen Gehalt an Tetanusbacillen erkennen. Wir fanden in den motorischen Vorderhornzellen sehr starke

Schwellung und Blähung (mit Aufhellung) des Kernkörperchens und eine Schwellung der Nissl'schen Zellkörperchen; letztere war nicht hochgradig, aber immerhin deutlich und unzweifelhaft. Feinkörniger Zerfall wurde nicht gefunden. Die Form und Grösse der Nervenzellen war unverändert. Wir verweisen bezüglich der Interpretation dieser Veränderungen darauf, dass wir beim experimentellen Tetanus ermittelt hatten, wie gerade die Kernkörperchen-Schwellung von allen dem Tetanus eigenthümlichen Zellveränderungen am meisten persistent ist.

Ferner wurden in der letzten Zeit bei Anwendung der Nissl-schen Methode Zellalterationen bei Polyneuritiden (Marinesco, Soukhanoff), Tabes dorsalis (Stroebe, Schaffer u. a.), Dementia paralytica (Boedeker und Juliusburger), Paranoia (Cramer), bei Infectionskrankheiten (Nissl, Dejerine, wir) u. s. w. gefunden.

Auf alle diese Untersuchungen und Befunde wollen wir nicht näher eingehen, weil uns der Zeitpunkt noch nicht gekommen zu sein scheint, wo man daraus sichere Schlüsse ziehen könnte.

Kapitel VI.

Schlussbemerkungen.

Aus den vorstehenden Darlegungen geht hervor, dass wir mittelst der Nissl'schen Methode thatsächlich eine Anzahl von feineren histologischen Veränderungen der Nervenzellen zu beobachten im Stande sind, welche vor der Einführung dieser Methode unbekannt waren. Zweifel an der Leistungsfähigkeit dieser Methode und an der Objectivität der mittelst derselben nachzuweisenden Alterationen der Nervenzellen werden wohl fortan nicht mehr berechtigt sein. Nur insofern sind Bedenken noch am Platze, als eine so empfindliche Methode uns zuweilen auch morphologische Abweichungen der Struktur zu erkennen geben wird, von welchen es nicht sicher ist, dass sie pathologischer Natur sind, welche vielmehr der Breite der in der Norm vorkommenden Schwankungen oder Einflüssen der Präparation entstammen. Es ist daher sowohl in der Herstellung der Präparate wie in der Deutung derselben grosse Vorsicht nöthig und nur der auf diesem Gebiete erfahrene Forscher wird ein unbedingtes Vertrauen beanspruchen dürfen.

Wenn auch die Nissl'sche Methode somit als ein nutzbringender und aufklärender Fortschritt in der medicinischen Forschung zu begrüssen ist und die auf ihr basirenden Befunde genug des Interessanten darbieten, so wollen wir doch nicht verkennen, dass sie uns über die Veränderungen der wesentlichen Bestandtheile der Nervenzellen nur ungenügend aufklärt. Denn wir nehmen mit Anderen an, dass der eigentliche Träger der Funktion die bei dieser Methode ungefärbte „Zwischensubstanz" ist. Daher auch wahrscheinlich die Incongruenz der bei der Nissl'schen Methode dargestellten morphologischen Veränderungen mit den Störungen der Funktion, mit den Symptomen.

Trotzdem die Nissl'sche Methode den funktionell wesentlichsten Theil der Nervenzelle unberührt lässt, sind wir doch immerhin im

Stande, durch sie zu erkennen, dass gewisse Einwirkungen auf die Zelle in chemischer bezw. morphologischer Hinsicht stattgefunden haben. So sehen wir bei der traumatischen Schädigung des motorischen Neurons eine rückwirkende Beeinflussung der Ursprungszelle. So können wir die chemische Bindung des Tetanusgiftes, des Strychnins an die Nervenzellen an einer Reihe von morphologischen Veränderungen verfolgen. So sind wir in der Lage, von verschiedenen pharmakologischen Substanzen, welche wir bis jetzt bloss in ihren biologischen Einwirkungen auf die Funktionen des Thierkörpers kannten, die greifbaren Spuren ihrer Affinitäten zu den Nervenzellen nachzuweisen. So vermögen wir die allgemeine schädigende Wirkung von Krankheitserregern und Krankheitsgiften auf die zelligen Elemente des Körpers an den *Nervenzellen* zu studiren. Endlich gewährt die Nissl'sche Methode sogar einen Einblick in die Vorgänge, mit welchen die modernste Therapie zu schaffen hat, in das Spiel und Gegenspiel der Toxine und Antitoxine von Infectionskrankheiten; ja, es ist nicht zu viel gesagt, wenn wir behaupten, dass für die gegensätzliche Wirkung des Tetanusantitoxins zum Tetanusgift ein einwandfreier pathologisch-anatomischer Beweis geliefert worden ist. Wenn wir erwägen, wie feindlich die allgemein-pathologischen Anschauungen bezüglich der Serumtherapie aufeinandergeprallt sind, wie der Ruf: hie Cellularpathologie, hie Humoralpathologie erschollen ist, so müssen wir dankbar empfinden, dass die Nissl'sche Methode uns in den Stand setzt, die Rolle, welche die Nervenzellen bei der Gift- und Gegengiftwirkung spielen, festzustellen.

Es ist zu erwarten, dass das jetzt an so vielen Stellen und von so vielen Forschern betriebene Studium der Nervenzellenpathologie zahlreiche weitere Errungenschaften zeitigen wird. Man wird unter vielen Einzelforschungen nicht vergessen dürfen, dass die Erledigung gewisser allgemeiner Fragen ein Desiderat der weiteren Erkenntnisse auf diesem Gebiete bildet. Hierher gehört z. B. die fundamentale Aufgabe, einen *morphologischen Ausdruck für die in der Nervenzelle vor sich gehenden funktionellen Zustandsveränderungen nachzuweisen.*

Wird es jemals gelingen, darzustellen, wie eine ruhende, eine schlafende, eine erregte, eine ermüdete Nervenzelle aussieht? Sind wir vielleicht nicht mehr weit entfernt von diesem Ziele?

Eine andere Aufgabe ergiebt sich, wenn man in Betracht zieht, dass wir mittelst der Nissl'schen Methode einen neuen Behelf bei Erforschung cerebro-spinaler Leitungswege und Centren haben.

Denn wir erkennen die Reaction der Nervenzellen auf peripherische Verletzungen. Und somit kann man die centrale Vertretung peripherischer Gebilde studiren. So würde es, um dies näher auszuführen, von grossem Interesse sein, die centrale Vertretung funktionell zusammenwirkender Muskelgruppen aufzufinden u. s. w.

Das histologische Studium der Nervenzellenalterationen bei Vergiftungen wird voraussichtlich auch in die Reihe der pharmakologischen Forschungsmethoden aufgenommen werden. Auch hier sollte man sich nicht nur auf das Studium der Einwirkung einzelner Substanzen überhaupt beschränken, sondern systematisch den Einfluss ähnlich wirkender Giftgruppen auf die Nervenzellen und zwar auf diejenigen verschiedener Bezirke des Centralnervensystems festzustellen sich bestreben.

Es wird vielleicht der Pharmakologie gelingen, die Aehnlichkeit und Gegensätzlichkeit der Wirkung chemischer Stoffe auf Thierkörper, die Grenze der schädlichen Dosis u. a. m. durch solche Untersuchungen nachzuweisen.

Vielleicht werden sich bestimmte Affinitäten der einen oder anderen Giftgruppe zu bestimmten Bezirken und Neurongruppen des cerebro-spinalen und sympathischen Nervensystems aus solchen pharmako-histologischen Untersuchungen ergeben. Fragen und Discussionen, wie z. B. über die reciproke Wirkung des Morphiums und Atropins, werden vielleicht histologisch zum Austrag gelangen.

Die Untersuchungen über die Beeinflussung der Zellen durch Toxin und Antitoxin eröffnen einen Ausblick auf praktisch-therapeutische Ausweitung dieser Studien. Es wird sich darum handeln, zu untersuchen, ob krankhafte Veränderungen der Nervenzellen durch bestimmte Eingriffe eine Reduction erfahren. So wird das Studium der Nervenzellenpathologie vielleicht zum Studium der Cellulartherapie überleiten.

———

Literaturverzeichniss.

Acquisto e **Pusateri**, Sull' anatomia nervosa degli elementi nervosi nell' uremia acuta sperimentale. Rivista di patologia nerv. e ment. 1896, No. 10.

Babes, Ueber den Einfluss der verschiedenen Infectionen auf die Nervenzellen des Rückenmarks. Berliner klin. Wochenschrift 1898, No. 1, 2, 3.

Bach, Ueber Augenmuskellähmungen. Deutsche medic. Wochenschrift 1897, No. 35, S. 163.

Ballet et **Dutil**, Sur quelques lésions expérimentales de la cellule nerveuse XII. Internat. medic. Congr. zu Moskau, s. Neurolog. Centralblatt 1897, No. 19.

Barbacci e **Campacci**, Sulle lesione cadaveriche delle cellule nervose. Rivista di patologia nerv. e ment. 1897, Fasc. 8.

Beck, Die Veränderungen der Nervenzellen beim experimentellen Tetanus (Orvosi hetilap. 1893, No. 32. Ref. im Neurolog. Centralbl. 1894, No. 24).

Becker, Eine neue Nervenzellenfärbung (Fibrillen). Neurolog. Centralblatt 1895, S. 618.

Benda, Ueber eine neue Färbemethode des Centralnervensystems und Theoretisches über Haematoxylinfärbungen. Verhandl. der physiolog. Ges. zu Berlin 1885—86, S. 12—14.

Derselbe, Ueber die Bedeutung der durch basische Anilinfarben darstellbaren Nervenzellenstrukturen. Neurolog. Centralblatt 1895, S. 759.

Berkley, Studies on the lesions produced by the action of certain poisons on the cortical nerve cell. John Hopkins hospital Reports, Vol. VI, No. 1.

Bernheimer, Innervation der Augenmuskeln. Deutsche medic. Wochenschrift 1897, No. 35, S. 163.

Biedl, Ueber die Centra der Splanchnici. Wiener klin. Wochenschrift 1895, No. 52.

Boedeker und **Juliusburger**, Anatomische Befunde bei dementia paralytica. Neurolog. Centralblatt 1897, No. 17.

Brauer, Der Einfluss des Quecksilbers auf das Nervensystem des Kaninchens. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 1897, XII. Band, I. H.

Cajal (Ramón y), Die Struktur des nervösen Protoplasma. Monatsschrift f. Psychiatrie u. Neurologie 1897, Bd. I, H. 1—3.

Ceni, Sur les fines altérations histologiques de la moëlle épinière dans les dégénérescences secondaires ascendantes et descendantes. Archives italiennes de biologie 1896, XXVI, 1.

Cohn, Toby, Ueber myasthenia pseudoparalytica gravis. Deutsche medic. Wochenschrift 1897, No. 49.

Cramer, Pathologisch-anatomischer Befund in einem acuten Falle der Paranoia-Gruppe. Archiv für Psychiatrie 1896, Bd. 29, H. 1.

Dane, Zur Kenntniss der Spinalganglienzellen beim Säugethier. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1888, Bd. 31.

Darkschewitsch, Ueber die sog. retrograde Degeneration der peripherischen Nervenfaser. Medicinische Uebersicht 1897 (russisch).
Derselbe, Centraler Abschnitt eines motorischen Nerven bei Verletzung der Peripherie. Neurolog. Centralblatt 1892, S. 490 u. 658.
Dehler, Beitrag zur Kenntniss vom feinen Bau der sympathischen Ganglienzelle des Frosches. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1895, Bd. 46.
Dejerine, Sur la chromatolyse de la cellule nerveuse au cours des infections avec hyperthermie. Société de biologie. Paris, 17. Juillet 1897.
Derselbe und Thomas, Sur l'absence d'altérations des cellules nerveuses de la moëlle épinière dans un cas de paralysie alcoolique. Société de biologie. Paris, 1. Mai 1897.
Dexler, Zur Histologie der Ganglienzellen des Pferdes im normalen Zustande und nach Arsenvergiftung. Arbeiten aus dem Institut für Anat. und Physiologie des Centralnervensystems. Leipzig und Wien 1897, Heft V.
Dogiel, Zur Frage über den feineren Bau des sympathischen Nervensystems bei den Säugethieren. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1895, Bd. 46.
Derselbe, Die Struktur der Nervenzellen der Retina. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1895, Bd. 46.
Derselbe, Der Bau der Spinalganglien bei den Säugethieren. Anatom. Anzeiger 1896, Bd. 12.
Exner, Entwurf zu einer physiologischen Erklärung der psychischen Erscheinungen. Leipzig und Wien 1894.
Flatau, Ueber die Neuronenlehre. Zeitschrift f. klin. Medicin 1895, Bd. 28.
Derselbe, Peripherische Facialislähmung mit retrograder Neurondegeneration. Zeitschrift f. klin. Medicin 1897, Bd. 32.
Derselbe, Einige Betrachtungen über die Neuronenlehre im Anschluss an frühzeitige experimentell erzeugte Veränderungen der Zellen des Oculomotoriuskerns. Fortschritte der Medicin 1896, No. 6.
Derselbe, Neue experimentelle Arbeiten über die Pathologie der Nervenzelle. Fortschritte der Medicin 1897, No. 8.
Derselbe, Ueber Veränderungen des menschlichen Rückenmarks nach Wegfall grösserer Gliedmaassen. Deutsche medicin. Wochenschr. 1897, No. 18.
Derselbe s. **Goldscheider** und **Flatau.**
Flechsig, Ueber eine neue Färbungsmethode des centralen Nervensystems. Archiv für Anat. und Physiologie 1895.
Flemming, Robert A., The Effect of „ascending Degeneration" on the nerve cells of the Ganglia. The Edinburgh medical Journal 1897, March.
Flemming, W., Vom Bau der Spinalganglienzellen. Festschrift für Henle, Bonn 1882.
Derselbe, Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. Leipzig 1882.
Derselbe, Ueber den Bau der Spinalganglienzellen bei Säugethieren und Bemerkungen über den der centralen Zellen. Archiv für mikroskop. Anatomie 1895, Bd. 46.
Derselbe, Ueber die Struktur centraler Nervenzellen bei Wirbelthieren. Anatom. Hefte, herausgeg. von Merkel u. Bonnet, 1896, Bd. 6.
Flesch, Mittheilungen der Naturforscher-Gesellschaft in Bern 1887.
Forel, Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse. Archiv für Psychiatrie 1887, Bd. 18.

Gehuchten, van, L'anatomie fine de la cellule nerveuse. XII. Congrès international de médecine 1897, s. auch Refer. im Neurolog. Centralblatt 1897, No. 19.

Goldscheider, Zur allgemeinen Pathologie des Nervensystems. Berliner klin. Wochenschrift 1894, No. 18 u. 19.

Derselbe, Wie wirkt das Tetanusgift auf das Nervensystem? Zeitschrift f. klin. Medicin 1894, Bd. 26.

Derselbe, Ueber die Bedeutung der Reize für Pathologie und Therapie im Lichte der Neuron-Theorie. Verhandl. d. XV. Congr. f. innere Medicin 1897, S. 419.

Derselbe und **Brasch**, Ueber die Veränderung menschl. Nervenzellen beim Fieber. Fortschr. d. Medicin 1898, No. 4.

Derselbe und **Flatau**, Beiträge zur Pathologie der Nervenzellen.
I. Mittheilung in Fortschr. d. Medicin 1897, No. 7,
II. Mittheilung daselbst 1897, No. 16.
III. Mittheilung daselbst 1898, No. 4.

Held, Beiträge zur Struktur der Nervenzellen und ihrer Fortsätze. Archiv f. Anat. u. Physiologie, Anatom. Abth. 1895, S. 396, 1897, S. 204 u. 273.

Hodge, Some Effects of stimulating Ganglion cells. American Journal of Psychology 1888, May.

Derselbe, The Process of recovery from the Fatigue occasioned by the electrical stimulation of cells of the spinal ganglion. American Journal of Psychology 1891, Vol. III, No. 4.

Jacobsohn, L., Ueber das Aussehen der motorischen Zellen im Vorderhorn des Rückenmarks nach Ruhe und Hunger. Neurolog. Centralblatt 1897, No. 20.

Juliusburger, Bemerkungen zur Pathologie der Ganglienzelle. Neurolog. Centralblatt 1896, No. 9.

Derselbe s. **Boedeker** und **Juliusburger.**

Kempner und **Pollack**, Die Wirkung des Botulinustoxins. Deutsche medic. Wochenschrift No. 32.

Klippel, Les neurones, les lois fondamentales de leurs dégénérescences. Archives de neurologie 1896, No. 6.

Krause, Die Physiologie des Trigeminus nach Untersuchungen an Menschen, bei welchen das Ganglion Gasseri entfernt worden ist. Münchener medicin. Wochenschrift 1895, No. 25 u. ff.

Kreysig, Ueber die Beschaffenheit des Rückenmarks bei Kaninchen und Hunden nach Phosphor- und Arsenikvergiftung. Virchow's Archiv, Bd. 102.

Lamy, Archives de physiologie 1897.

Langley und **Grünbaum**, On the degeneration resulting from removal of the cerebral cortex and corpora striata in the dog. Journal of Physiology 1890, Vol. XI.

v. Lenhossék, Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschungen. Berlin. II. Auflage. 1895.

Derselbe, Ueber den Bau der Spinalganglien des Menschen. Archiv für Psychiatrie 1897, Bd. 29.

Levi, Su alcune particolarità di struttura del nucleo della cellula nervosa. Rivista di patologia nerv. e ment. 1896, Vol. I.

Lugaro, Sul valori respettivo della parte cromatica e della acromatica nel citoplasma delle cellule nervose. Rivista di patologia nerv. e ment. 1896, Vol. I.

Derselbe. Sulle modificacioni delle cellule nervose nei diversi stati funzionali. Sperimentale 1895.

Derselbe, Sulle alterazioni delle cellule nervose dei gangli spinali. Rivista di patol. nerv. e ment. 1896, No. 12 und s. daselbst No. 8.

Derselbe, Alterazioni delle cellule nervose nella peste bubbonica sperimentale. Rivista di patologia nerv. e ment. 1897, Fasc. 6.

Derselbe, Sulle alterazioni degli elementi nervosi negli avvelenamenti per arsenico e per piombo. Ibidem 1897, Fasc. 2.

Marinesco, Pathologie de la cellule nerveuse. Rapport présenté au congrès international de médecine à Moscou. Paris 1897.

Derselbe, Recherches sur l'histologie de la cellule nerveuse avec quelques considérations physiologiques. Comptes rendus des séances de l'académie des sciences (12. Avril 1897).

Derselbe, Les polynévrites en rapport avec la théorie des neurones. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie (30. Novembre 1895).

Derselbe, Les noyaux musculo-striés et musculo-lisses du pneumogastrique. Comptes rendus des séances de la société de Biologie (13. Février 1897).

Derselbe und **Widal**, Paralysie bulbaire asthénique descendante, avec autopsie. La presse médicale 1897, No. 30.

Derselbe, Ueber Veränderungen der Nerven und des Rückenmarks nach Amputationen. Neurolog. Centralblatt 1892.

Mauthner, Die Lehre von den Augenmuskellähmungen. Wiesbaden 1889, S. 677.

Mendel, Ueber den Kernursprung des Augenfacials. Neurolog. Centralblatt 1887.

v. Monakow, Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen. Archiv für Psychiatrie Bd. XII, XVI, XVIII, XX, XXII, XXIII, XXIV, XXVII.

Monti, Sur l'anatomie pathologique des éléments nerveux dans les processes provenant de l'embolisme cérébral. Archives italiennes de biologie 1895, T. XXIV, Fasc. 1.

Mott und **Sherrington**, Experiments upon the influence of sensory nerves upon movement and nutrition of the limbs. Royal Society Proceedings LVII, 345—481.

Moxter, Ueber Ganglienzellenveränderungen bei künstlicher Steigerung der Eigenwärme. Fortschr. der Medicin 1898, No. 4,

Nissl, Ueber die Veränderungen der Ganglienzellen am Facialiskern des Kaninchens nach Ausreissung des Nerven. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, Bd. 48.

Derselbe, Ueber experimentell erzeugte Veränderungen an den Vorderhornzellen des Rückenmarks bei Kaninchen. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, Bd. 48.

Derselbe, Mittheilungen zur Anatomie der Nervenzelle. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, Bd. 50.

Derselbe, Mittheilungen über Karyokinese. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, Bd. 51.

Derselbe, Ueber Rosin's neue Färbemethode des gesammten Nervensystems und dessen Bemerkungen über Ganglienzellen. Neurolog. Centralblatt 1894, No. 3 u. 4.

Derselbe, Ueber die sogenannten Granula der Nervenzellen. Neurolog. Centralblatt 1894, No. 19, 21, 22.

Derselbe, Ueber die Nomenclatur in der Nervenzellenanatomie und ihre nächsten Ziele. Neurolog. Centralblatt 1895, No. 2 u. 3.

Derselbe, Ein Brief an Prof. Goldscheider. Fortschr. der Medicin 1895, No. 4.

Derselbe, Ueber eine neue Untersuchungsmethode des Centralorgans speciell zur Feststellung der Localisation der Nervenzellen. Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie 1894 (Juli-Heft).

Derselbe, Ueber die Veränderungen der Nervenzellen nach experimentell erzeugter Vergiftung. Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie 1897, Bd. 53.

Oppenheim, Ueber einen Fall von chronischer progressiver Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund. Virchow's Archiv 1887, Bd. 108.

Pandi, Die Veränderungen im Nervensystem nach chronischer Vergiftung mit Brom, Cocain, Nicotin und Antipyrin. Magyar orvosi Archivum 1893, No. 5. Ref. im Neurolog. Centralblatt 1894, No. 24.

Pilcz, Beitrag zur Lehre der Pigmententwickelung in den Nervenzellen. Arbeiten aus dem Institut für Anatomie und Physiologie des Centralnervensystems. Leipzig und Wien 1895, Heft III.

Quervain, Ueber die Veränderungen des Centralnervensystems bei experimenteller Cachetia thyreopriva der Thiere. Virchow's Archiv 1893, Bd. 133.

Ramón y Cajal s. **Cajal.**

Rosin, Ein Beitrag zur Lehre vom Bau der Ganglienzellen. Deutsche medicin. Wochenschrift 1896, No. 31.

Sabrazès et **Cabannes**, Note sur les lésions des cellules nerveuses de la moëlle dans la rage humaine. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière 1897, No. 3.

Sacerdotti e **Ottolenghi**, Sulle alterazioni degli elementi nervosi nella discrasia uremica sperimentale. Rivista di patologia nerv. e ment. 1897, No. 1.

Sarbó, Ueber die Rückenmarks-Veränderungen nach zeitweiliger Verschliessung der Bauchaorta. Neurolog. Centralblatt 1895, No. 15.

Schaffer, Ueber die Veränderungen der Nervenzellen bei experiment. chron. Blei-, Arsen- und Antimonvergiftung. Magyar orvosi Archivum II, 1. Ref. im Neurolog. Centralblatt 1894, No. 24.

Derselbe, Ueber Nervenzellenveränderungen während der Inanition. Neurologisches Centralblatt 1897, No. 18.

Soukhanoff, Sur l'histologie pathologique de la polynévrite dans ses rapports avec les lésions des cellules nerveuses. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière 1897, No. 5.

Stroebe, Ueber Veränderungen der Spinalganglien bei Tabes dorsalis. Centralblatt f. allgem. Pathol. und patholog. Anatomie 1897, Bd. V.

Vas, Studien über den Bau des Chromatins in den sympathischen Ganglienzellen. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1892, XL.

Druck von G. Bernstein in Berlin.



